

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. v. Haunerschen Kinderspital
der Ludwig Maximilians Universität München
Direktor: Herr Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein

Beatmung und Mikrozirkulation bei Frühgeborenen mit dem Schwerpunkt auf Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA)

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Katharina Marie Schuberth
aus
München

2015

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Orsolya Genzel-Boroviczény

Mitberichterstatter Prof. Dr. med. Jürgen Behr
Prof. Dr. med. Franz Kainer

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Alexandra Puchwein-Schwepcke

Dekan: Herr Prof. Dr. med. Dr.h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Datum der mündlichen Prüfung: 29.01.2015

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG.....	1
1.1 BEATMUNG BEI FRÜHGEBORENEN	1
1.1.1 Frühgeburtlichkeit und Atmung	1
1.1.2 Atemregulation	3
1.1.3 Beatmungsmethoden bei Frühgeborenen	5
1.1.3.1 Druckkontrollierte Verfahren (pressure-controlled, time cycled)	6
1.1.3.2 Volumengesteuerte Verfahren (volume-controlled, time cycled).....	6
1.1.3.3 synchronisierte Verfahren.....	6
1.1.3.4 Proportional assistierte Beatmung (PAV)	7
1.1.3.5 Hochfrequenzbeatmung (HFV)	7
1.1.3.6 Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)-Beatmung	8
1.1.4 aus maschineller Beatmung resultierende Probleme	9
1.1.4.1 akute Risiken	9
1.1.4.2 Chronische Folgen	10
1.2 NEURALLY ADJUSTED VENTILATORY ASSIST	13
1.2.1 Funktionsprinzip der NAVA-Beatmung	13
1.2.2 Erforderliche Ausrüstung	14
1.2.3 Der Edi-Katheter	15
1.2.3.1 Richtige Platzierung und Signal	15
1.2.3.2 Edi-Signal als diagnostisches Tool	17
1.2.4 Beatmung mit dem NAVA-Tool	19
1.2.4.1 Indikation und Kontraindikation	19
1.2.4.2 Wichtige Einstellungen	19
1.2.4.3 Der NAVA-Atemzyklus	21
1.2.5 Mögliche und erwiesene Vorteile der NAVA-Beatmung.....	21
1.2.6 Nachteile im Umgang mit der NAVA-Beatmung	23
1.2.7 NAVA-Beatmung in der Pädiatrie.....	23
1.3 HAUT UND MIKROZIRKULATION	25
1.3.1 Aufbau und Funktion der Haut.....	25
1.3.2 Die Mikrozirkulation	26
1.3.2.1 Aufbau und Aufgabe	26
1.3.2.2 Regulation und Störungen.....	27
1.3.2.3 Die Entwicklung der Gefäße.....	29
1.3.3 Messmethoden der Mikrozirkulation.....	30
1.3.3.1 Klinische Parameter und Laborwerte	30
1.3.3.2 pO ₂ - Elektroden	30
1.3.3.3 Laser Doppler Fluxmetrie	30
1.3.3.4 Nah-Infrarot Spektroskopie (NIR).....	30

1.3.3.5	Intravitale Mikroskopie	31
1.3.3.6	Orthogonal polarisierende Spektralbildgebung (OPS)	31
1.3.4	Mikrozirkulation in der Neonatologie	33
1.4	FRAGESTELLUNGEN	34
2.	MATERIAL UND METHODEN	35
2.1	STUDIENDESIGNE FÜR DIE MIKROZIRKULATIONSUNTERSUCHUNG	35
2.1.1	Patientenkollektiv	35
2.1.2	Einverständniserklärung	35
2.1.3	Messzeitpunkte	35
2.1.4	Klinische Daten	36
2.2	STUDIENASPEKT NAVA-BEATMUNG	37
2.3	METHODEN	38
2.3.1	Sidestream Dark Field Imaging – Technik	38
2.3.2	MicroScan-Mikroskop System	39
2.3.3	Canopus ADV110	40
2.3.4	Hardware	40
2.3.5	Software	40
2.3.6	Versuchsaufbau	40
2.4	MESSUNGEN	42
2.5	AUSWERTUNG	43
2.5.1	Total Vessel Density (TVD)	44
2.5.2	Gefäßoberfläche (Vessel surface)	44
2.5.3	Vessel Density Distribution (VDD)	44
2.5.4	Quality of Flow	44
2.6	STATISTIK	45
3.	ERGEBNISSE	46
3.1	PATIENTENKOLLEKTIV	46
3.2	EINFLÜSSE DER NAVA-BEATMUNG AUF DIE MIKROZIRKULATION DER HAUT	48
3.2.1	Totale Gefäßdichte (total Vessel density)	48
3.2.2	Gefäßfläche (Vesselsurface)	48
3.2.3	Verteilung der Gefäßdichte (Vessel density distributions)	48
3.2.4	Semiquantitativer Blutfluss (Microvascular Flow Index, MFI)	49
3.3	EINFLÜSSE VON NAVA-BEATMUNG AUF DIE KLINISCHEN DATEN	50
3.3.1	Allgemeines	50
3.3.2	Respiratorische Parameter	51
3.3.2.1	Edi-Trigger und NAVA-Pegel	51
3.3.2.2	Beatmungsdrücke	51

3.3.2.3	Sauerstoffbedarf, Sättigungswerte, Sättigungsabfälle	53
3.3.3	Blutgasanalyse.....	55
4.	DISKUSSION	57
4.1	DAS STUDIENDESIGN	57
4.2	METHODEN.....	59
4.2.1	Sidestream Dark Field-Imaging Technik	59
4.2.2	Auswertung der Mikrozirkulation.....	59
4.2.3	Erhebung der Vital-Beatmungsparameter zum Messzeitpunkt	60
4.2.4	Auswertung der Patientenakten.....	60
4.3	EINFLÜSSE VON DEN VERSCHIEDENEN BEATMUNGSFORMEN AUF DIE MIKROZIRKULATION DER HAUT.....	61
4.4	VERÄNDERUNGEN IN DEN KLINISCHEN PARAMETERN UNTER NAVA-BEATMUNG...	64
4.4.1	Kreislaufparameter	64
4.4.2	Respiratorische Parameter	65
4.4.3	Blutgase (BGA)	67
4.5	UNTERSCHIED ZWISCHEN DEN KLINISCHEN PARAMETERN AM MESSZEITPUNKT UND DEN AKTENMITTELWERTEN	69
5.	ZUSAMMENFASSUNG.....	70
6.	ANHANG.....	72
6.1	INFORMATIONSBROSCHÜRE FÜR DIE ELTERN	72
6.2	TABELLE FÜR DIE KLINISCHEN DATEN ZUM MESSZEITPUNKT	76
6.3	TABELLE FÜR DIE TAGESWERTEERFASSUNG AUS DEN AKTEN.....	77
6.4	KLINISCHEN DATEN AM MESSZEITPUNKT	78
6.5	TABELLEN ZU DEN MESSWERTEN DER MIKROZIRKULATION	80
6.6	TABELLE ZU DEN KLINISCHEN DATEN AUS DEN TAGESMITTELUNGEN DER AKTEN .	82
6.7	ZUSÄTZLICHE GRAPHIKEN AUS DEN AKTENMITTELWERTEN	85
7.	LITERATURVERZEICHNIS	86
8.	DANKSAGUNG	92

Abkürzungen:

A/C-Beatmung	Assist/Control-Beatmung
AVA	Automated Vascular Analysis
ADVC	analog-digital Videokonverter
AVI	Audio Video Interleave (Format für Videos)
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
bzw.	beziehungsweise
C	Compliance (Lungendehnbarkeit)
CF	Cystische Fibrose
CCD-Chip	Charge-coupled Device-Chip (lichtempfindliche elektronische Bildaufnahmeelemente)
cmH ₂ O	Zentimeter Wassersäule
°C	Grad Celsius
CrP	C-reaktives Protein
d	Tag
EELV	endexpiratorisches Lungenvolumen
EDHF	Endothel-derived hyperpolarizing Faktor
Edi	elektrische Signal des Diaphragmas
Edi-Trigger	Niveau des Edi-Signals, ab dem die Inspiration beginnt/endet
FCD	funktionelle Kapillardichte
FiO ₂	Sauerstoffgehalt in der zugeführten Luft
FRC	funktionelle Residualkapazität (Lunge)
g	Gramm
GA	Gestationsalter
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HFV	Hochfrequenzbeatmung
HFJV	Hochfrequenzjetbeatmung
HFOV	Hochfrequenzoszillationsbeatmung
Hkt	Hämatokrit
HPPV	Hochfrequenzbeatmung mit positivem Druck
i.m.	intramuskulär
IRDS	infant respiratory distress syndrome (Atemnotsyndrom bei Neugeborenen)
ITP	intrathorakaler Druck
i.v.	intravenös
K ⁺	Kaliumionen
kg	Kilogramm
LT.	Lebenstag
MAD	mittlerer alveolärer Druck, oder mittlerer arterieller Druck
MFI	Microvascular Flow Index
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MVe	expiratorische Atemminutenvolumen
NaCl	Natriumchlorid
NAVA	Neurally Adjusted Ventilatory Assist
NAVA-Pegel	Verstärkungsfaktor der Druckunterstützung bei NAVA-Beatmung
NIV	nicht invasiv
NIR	Nah-Infrarot Spektroskopie
Nm	Nanometer
NO	Nitromonooxid
/min	pro Minute
ml	Milliliter

mmol/dl	Millimol pro Deziliter
OPS	orthogonal polarisierende Spektralbildgebung
paCO ₂	Kohlendioxid-Partialdruck im arteriellen Blut
PAL	Phase-Alternation-Line (Farbkodierungsverfahren)
PAV	proportional assistierende Beatmung
pCO ₂	Kohlendioxid-Partialdruck im Blut
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
PDA	persistierender Duktus arteriosus Botalli
PIP	inspiratorischer Spitzenruck
PG I ₂	Prostazyklin
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck im Blut
PPV	proportional perfused Vessels
PSV	pressure supported Ventilation (druckunterstützte Beatmung)
PVD	Perfused Vessel Density
PTP	pressure time product: Maß für die Atemarbeit
PVL	periventrikuläre Leukomalazie
R	Resistance (Lungenwiderstand)
RBZV	red blood cell velocity
RDS	respiratory distress syndrome/Atemnotsyndrom
ROP	Retinopathia Praematurorum
RR/RR _{syst} /RR _{diast}	Blutdruck nach Ricva-Rocci/ systolischer Blutdruck/ diastolischer Blutdruck
RSV	Respiratory-Syncytial-Virus
SaO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
SDF	Side stream darkfield Bildgebung
SSW	Schwangerschaftswoche
StO ₂	Sauerstoffsättigung im Gewebe
ti	Inspirationszeit
tges	Zeit des gesamten Atemzyklus
TVD	total vessel density: gesamte Gefäßdichte
TX	Transplantation
VALI	Beatmung-assoziierte Lungenschäden
VDD	Vessel density distributions: Verteilung der verschieden großen Gefäße
vs.	versus
WOB	work of breath: Atemarbeit
µV	Mikrovolt
%	Prozent
ZNS	zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Beatmung bei Frühgeborenen

1.1.1 Frühgeburtlichkeit und Atmung

In Europa liegt die Häufigkeit von Frühgeburtlichkeit (Geburt vor der vollendeten 37sten SSW) zwischen 5,5 und 8,1%. Deutschland befindet sich mit 7,1% genau im Durchschnitt. Seit den 80er Jahren konnte in Deutschland ein ständiger Zuwachs in dieser Gruppe erfasst werden. Hauptursachen hierfür sind das höhere Alter der Erstgebärenden, die wachsende Zahl von Mehrlingen nach künstlicher Befruchtung und der wachsenden Zahl schwangeren Mütter mit gesundheitlichen Problemen, z.B. chronisch kranke Mütter. [1]

Obwohl durch die verbesserte medizinische Versorgung die Frühgeborenensterblichkeit in den letzten Jahren gesunken ist, liegt die Sterblichkeit in dieser Gruppe trotzdem deutlich über der von normalen Neugeborenen. So beträgt die Letalität bei Kindern, die vor der 26sten SSW geboren wurden, bei 34,6% im Vergleich zu 0,35% bei reifen Kindern. [1]

Mit der gestiegenen Überlebensrate, treten die Folgen von dem zu frühen Lebensstart immer deutlicher in den Mittelpunkt. Hierbei spielt die Unreife der Organe eine entscheidende Rolle. Deshalb möchte ich mich näher mit dem Einfluss von Beatmung auf die noch unreifen Kinder beschäftigen.

Die Lunge stellt ein anfälliges Organ dar. Bei Frühgeborenen ist sie noch nicht an ihre Funktion, den Gasaustausch, angepasst. Dies hat verschiedene Gründe [2]:

1. Die Lungenentwicklung ist noch nicht beendet. Denn erst mit ca. der 26sten SSW beginnt die Ausbildung von terminalen Sacculi, den Vorstufen der erst postnatal entstehenden Alveolen. Je früher das Kind geboren wird, desto weniger Sacculi sind gebildet. Daraus resultiert eine verminderte Gasaustauschfläche.
2. Die Kapillaren der Lungengefäße stehen noch nicht in engem Kontakt zu den Sacculi. Die vergrößerte Diffusionsstrecke erschwert zusätzlich den Gasaustausch.
3. Die pränatale Lunge ist eine exokrine Drüse. Produzierte Flüssigkeit fördert die Lungenreifung und wird dann ins Fruchtwasser abgegeben. Zum Zeitpunkt der Geburt muss die Umstellung auf Absorption erfolgen, um die terminale Sacculi von der Flüssigkeit zu befreien und die Aufnahme der Atemgase zu gewährleisten. Bei Frühgeborenen erfolgt dieser Prozess nicht korrekt. Durch die vermehrte Flüssigkeit wird die Diffusionsstrecke der Atemgase zusätzlich verlängert.
4. Ein weiteres gravierendes Problem der unreifen Lungen ist, dass die Surfactantproduktion noch defizient ist. Gerade aber bei dem erhöhten Flüssigkeitsgehalt der Lunge wird mehr Surfactant benötigt, da die Wirkung des Surfactant, die Herabsetzung der Oberflächenspannung, behindert ist. So besitzen reife Neugeborene auf das Gewicht bezogen 10mal so viel Surfactant wie Erwachsene, um die erhöhte Lungenfeuchtigkeit auszugleichen.
5. Es fehlen Mechanismen zur Entgiftung freier Radikale. Gerade bei erhöhter Sauerstoffzufuhr stellt

dies ein Problem dar. Entstehende Inflamationsreaktionen können nicht suffizient eingegrenzt werden. Entzündungen wiederum führen zu erhöhtem Surfactantverbrauch und verstärken so den Mangel.

Auf Grund dieser vielen Defizite ist häufig eine Beatmung oder Atemunterstützung nötig. Aber gerade sie birgt auch viele Risiken (Kapitel 1.1.4 aus maschineller Beatmung resultierende Probleme, S. 9). Deshalb bestand schon immer große Interesse daran, die pulmonale Situation bei Frühgeborenen zu verbessern. Große Fortschritte wurden mit der Einführung der Lungenreifebehandlung (RDS-Prophylaxe) und der Verfügbarkeit von Surfactant (1990) erreicht.

Ersteres besteht aus einer zweimaligen i.m.-Applikation von Glukokortikoiden in einem 24h Abstand zueinander bei den Schwangeren, denen eine Frühgeburt vor der 34 SSW droht. Die Glukokortikoide sollen bewirken, dass die Surfactantproduktion der Kinder angeregt und somit die Steifigkeit der Lunge minimiert wird. Die zweite Errungenschaft, um den Gasaustausch zu erleichtern und die maschinelle Beatmung zu minimieren, war die Möglichkeit, den Frühgeborenen Surfactant über einen Tubus direkt in die Lunge zuzuführen. Studien konnten zeigen, dass hierdurch die Mortalität und Morbidität stark gesenkt werden kann. [3]

Im Allgemeinen ist beim Neugeborenen und insbesondere beim Frühgeborenen die Atemfrequenz deutlich höher als beim Erwachsenen (7-16/min). Gleichzeitig ist der Sauerstoffverbrauch beim Neonaten mit 6-7ml/kg etwa doppelt so hoch wie der des Ausgewachsenen. Dies und die deutlich reduzierte funktionelle Residualkapazität ($FRC = \text{endexpiratorisches Reservevolumen} + \text{Residualvolumen}$) führen dazu, dass es bei den Säuglingen schon nach wenigen Minuten zur Hypoxie kommen kann. [4]

Des Weiteren ist zu vermerken, dass bis zum Ende des ersten Lebensjahres die FRC größer ist als das Volumen bei entspanntem Atemapparat [5]. Diese Vergrößerung der FRC erklärt man sich durch eine persistierende Zwerchfellaktivität, auch während der Expiration, dem expiratorischen Flowabbruch durch eine Glottiskonstriktion, die hohe Atemfrequenz und Seufzer, die besonders nach Apnoephasen auftreten. [5-8]

Apnoen sind eine weitere Gefahr in der Neonatalzeit. Sie führen zu einer deutlichen, auch anhaltenden, Verminderung der FRC. Gehäuft (bei 31,3%) treten danach Seufzer oder eine tonische Aktivität des Zwerchfells auf, um das Volumen wieder zu erhöhen. [8] Es konnte gezeigt werden, dass die FRC invers zu der Geschwindigkeit des Sättigungsabfalls korreliert. Dies verdeutlicht noch einmal die Wichtigkeit, die FRC hoch zu halten, sei es durch die eigenen Anstrengungen des Kindes oder durch mechanische Hilfe wie dem PEEP. [9]

Eine Besonderheit stellt auch die unausgereifte zentrale Atemregulation dar. Diese Unreife betrifft alle Teilaspekte, eingeschlossen die Antwort auf Hypoxie, Hyperkapnie und Apnoen. [10] Besonders hervorzuheben ist, dass ein Mangel an Sauerstoff bei Neugeborenen nicht wie gewöhnlich zu einem gesteigerten Atemantrieb führt (siehe unten) sondern zu einer Atemdepression (paradoxe Hypoxiereaktion). [11, 12] Dies erklärt die Anfälligkeit für Atempausen und (idiopathische) Apnoen. Letzteres tritt bei Frühgeborenen in 30% rezidivierend auf. Bei Kindern unter 1000g sogar in 80%. [13] Der genaue Mechanismus der unreifen Kontrolle ist noch nicht voll verstanden, aber man geht von einer Prädominanz inhibierender Afferenzen im Atemzentrum aus. [10]

Um die unreife und variable Atmung besser zu verstehen, wurden in der Vergangenheit Studien an spontan atmenden Kindern durchgeführt. Ein Fortschritt hierbei war die Einführung der Messmöglichkeit der elektrischen Aktivität des Zwerchfells mittels Magensonde (ausführlich in Kapitel 1.2.3 Der Edi-Katheter, S. 15). Beck et al. konnte hiermit zeigen, dass das neonatale Atemmuster komplexer als angenommen ist. Dies zeigt sich in großen intra- und interindividuellen Unterschieden in dem neuronalen Timing, in der Zwerchfellaktivitätsamplitude und in dem Aktivitätsmuster. So tritt ein normales Muster (phasische ohne statische Aktivität) in nur 68% der untersuchten Messzeitpunkte auf. In 29% lag jedoch eine tonische Komponente vor, die beim Erwachsenen so nicht existiert. Auch der Einfluss von Apnoen konnte verdeutlicht werden. So bestand eine ausgeprägte Korrelation zwischen Apnoelänge und Tiefe der Herzfrequenzabfälle, sowie ein inverses Verhältnis zwischen Apnoeanzahl und Geburtsgewicht/SSW. [8]

1.1.2 Atemregulation [14, 15]

An die Atemregulation werden zwei grundlegende Anforderungen gestellt:

- die Sicherstellung einer regelmäßigen Atmung (Rhythmogenese),
- die kontinuierliche Anpassung an den O₂-Bedarf und die CO₂-Produktion,

Diese zwei Aufgaben sind eng miteinander verzahnt, unterscheiden sich aber hinsichtlich ihres physiologischen Mechanismus voneinander.

So findet die Rhythmogenese in Nervenzellverbänden in der rostro-ventro-lateralen Medulla Oblongata statt, während die Anpassung durch mehrere verschiedene Atemantriebe (chemische und nicht chemische) bewirkt wird.

Atemzentrum:

Die Schrittmacherzellen im Prä-Bötzinger-Komplex und rhythmisch aktive neuronal Netzwerke sorgen für eine respiratorische Grundaktivität. Hierbei sind mehrere Neuronenpopulationen, wie frühinspiratorische und postinspiratorische, in komplexer noch nicht ganz verstandener Interaktion beteiligt.

Modulationen finden durch Einflüsse aus anderen Hirnarealen, wie z.B. dem Motorkortex für eine willkürliche Teilkomponente, statt. Eine Koordination dieser Informationen erfolgt in der Pons. Diese Aktivität wird über retikulospinale Bahnen an das Rückenmark weitergeleitet. Hier werden weitere Feinabstimmungen durch Rückenmarksreflexe vorgenommen. Diese werden durch Rezeptoren in den Lungen, dem Thorax und den Atemmuskeln ausgelöst. Die so feinabgestimmten Informationen werden über Nerven an die Atemmuskulatur weiter geleitet. Ihr wichtigster Vertreter ist das Zwerchfell, das durch den N. Phrenikus innerviert wird. Die Zwerchfellkontraktion führt über eine Erweiterung des Thorax zu einem negativen intrathorakalen Druck. Dieser führt wiederum zu einer Lungenexpansion mit negativem intraalveolären Druck. Aus der Druckdifferenz zwischen Alveolen und Rachen resultiert nun der inspiratorische Atemfluss. Das Ausmaß der Zwerchfellkontraktion und somit der Einatemtiefe ist abhängig von der Anzahl der rekrutierten Motoneurone. Dies wiederum wird durch die Frequenz und die Intensität der neuronalen Aktivität im N. Phrenikus determiniert. [16]

Atemantriebe:

1. chemische:

Hierunter versteht man den Einfluss von $p\text{CO}_2$, pH und $p\text{O}_2$ über Chemorezeptoren auf die Atmung. In der Peripherie werden in den Glomuszellen der Glomerula carotica (Karotisbifurkation) und der Glomerula aortica, entlang des Aortenbogens, Veränderung in allen drei Größen registriert. Ein Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes oder des Blut - pHs, sowie ein Anstieg des arteriellen Kohlendioxids, führen zu einer Erhöhung der Sinneszellaktivität. Diese gelangen wiederum in Afferenzen zum Atemzentrum und setzen dessen Grundaktivität herauf. Auch im ZNS sind Chemorezeptoren lokalisiert. Diese sind jedoch nur in der Lage auf Liquor-pH-Veränderungen zu reagieren.

Die Wirkung der einzelnen Parameter auf das Atemminutenvolumen (AMV) lässt sich mittels Atemantwortkurven veranschaulichen.

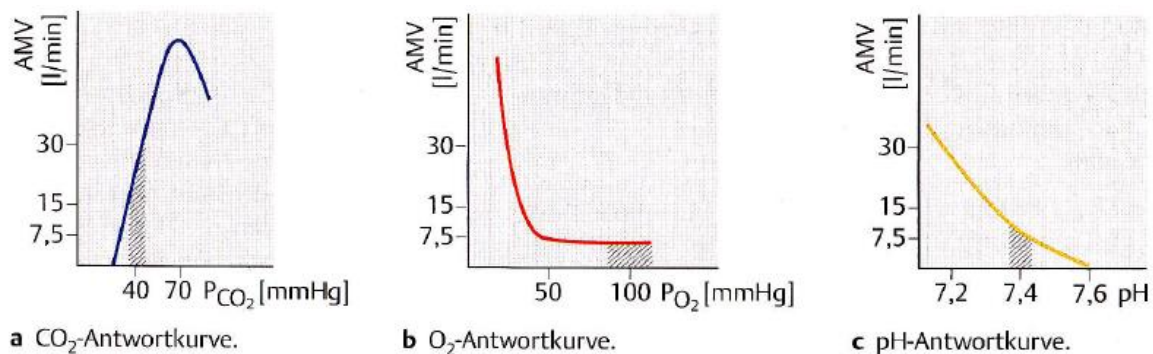


Abbildung 1: Antwortkurven auf isolierte Veränderung der verschiedenen chemischen Modulatoren des Atemtriebs.

Der schraffierte Bereich spiegelt die physiologische Spannweite wieder. [14]

Der Hauptantrieb ist der arterielle $p\text{CO}_2$. Unter physiologischen Bedingungen ist die Empfindlichkeit auf Veränderungen hier am höchsten. Jedoch sind große individuelle Schwankungen zu finden. Übersteigt der $p\text{CO}_2$ 70mmHg wird seine Atemantriebssteigerung aufgehoben und es kommt zu einer CO_2 -Narkose.

Den zweitstärksten Einfluss besitzt der pH-Wert des Blutes. Er spielt vor allem eine Rolle bei der Regulation des Säure-Base-Haushaltes.

Im physiologischen Bereich besitzt der Sauerstoffpartialdruck die geringste Potenz. Seine Funktion liegt hier in der Modulation des CO_2 -Antriebs und der tonischen Aktivierung des Rhythmusgenerators. Jedoch ist diese Antwort beim Neugeborenen nicht vorhanden, sondern sogar umgedreht, d.h. ein Abfall der Sauerstoffsättigung führt zu einer Atemdepression (paradoxe Hypoxiereaktion). [12]

2. nicht chemische:

Diese Atemantriebe spielen nur eine untergeordnete Rolle. Man kann hierbei rückgekoppelte und nicht rückgekoppelte unterscheiden.

Zu ersterem gehört

- der Hering-Breuer-Reflex: der seit 1868 bekannte Reflex schützt die Lunge vor Überdehnung, indem eine zu starke Überblähung der Lunge mittels Rezeptoren erfasst wird und über Reflexbögen zu einer Hemmung der Inspiration und der Einleitung der Expiration führt. Er spielt eine Schlüsselrolle in der Atemregulation bei Neugeborenen. [8, 17, 18]

- Head-Reflex: Bei zu schneller Volumenabnahme in den Atemwegen wird die Ausatmung abgebremst und eine erneute Inspiration eingeleitet.
- J-Reflex: interstitielle Ödeme vermitteln über entsprechende mechanosensible freie Nervenendigungen eine massive Atemhemmung bis hin zur reflektorischen Apnoe.

Unter den nicht rückgekoppelten Atemantrieben subsummiert sich eine Reihe von Mechanismen. So bewirkt u.a. eine Erhöhung der Körpertemperatur ein gesteigertes Atemminutenvolumen.

1.1.3 Beatmungsmethoden bei Frühgeborenen

Die Überlebensrate von Frühgeborenen ist mit der Entwicklung und Verbesserung der maschinellen Beatmung stark angestiegen. Dieser Fortschritt hat jedoch auch die Schattenseite, dass diese lebenserhaltende Entwicklung zu Schäden (Kapitel 1.1.4 aus maschineller Beatmung resultierende Probleme, S.9) an den noch so unreifen Kinder führen kann [3, 19]. Um diese zu reduzieren, wird ununterbrochen nach sanfteren und effektiveren Beatmungsmethoden gesucht.

Größen die bei der Beatmung von Interesse sind, sind der positive endexpiratorische Druck (PEEP), der inspiratorische Spitzendruck (PIP), der die Einatmung bewirkt, und der mittlere alveoläre Druck (MAD). Allgemein wird versucht mit möglichst niedrigen Drücken (PIP, MAD) auszukommen, mit einem geeigneten PEEP jedoch das ständige Kollabieren von Lungenarealen zu verhindern, die zusätzlich Sauerstoffzufuhr möglichst gering zu halten und dabei das Kind so wenig wie möglich zu stressen [2, 20-22]. So konnte Emeriaud et al. zeigen, dass bei Wegnahme des PEEPs sich die tonische Aktivität des Zwerchfells erhöht. Der hieraus resultierende erhöhte Metabolismus und die reduzierte Durchblutung bringen die Gefahr der Zwerchfellerermüdung mit sich, was wiederum in einem respiratorischen Versagen münden kann. [5]

Grundsätzlich lässt sich in Abhängigkeit des Unterstützungsgrades folgende Unterteilung vornehmen, wobei teilweise keine einheitliche Nomenklatur existiert:

- Kontrollierte (mandatorische) Beatmung: der Respirator steuert den kompletten Atemvorgang;
 - Volumengesteuerte Verfahren (das Volumen wird eingestellt, Drücke entstehen durch physiologische Gegebenheiten wie z.B. die Compliance der Lung),
 - Druckkontrollierte Verfahren (Druckeinstellungen werden vorgenommen),
 - Demandatorische Verfahren (Mischform aus beiden oben genannten Methoden),
 - Alternative Methoden: Hochfrequenzbeatmung (HFV), Extrakorporale CO₂-Retention,
- Unterstützte (augmentative) Beatmung: der Patient atmet spontan und der Respirator erleichtert dies;
 - Assist/control-Beatmung (Synchronized Intermittent Positive Pressure Ventilation SIPPV),
 - Druckunterstützte Beatmung (Pressure Supported Ventilation (PSV)),
 - Proportional-assistierte Unterstützung (PAV),
 - Continuous Positive Airway Pressure (CPAP),
 - Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA),
- Mischformen: (Synchronized) Intermittent Mandatory Ventilation ((S)IMV),

Die Studienlage zum Erfolg alter und neuer Methoden ist eher dürrtig. So existieren nur wenige Studien mit meist geringer Fallzahl. Weshalb auf diesem Gebiet noch weiterer Bedarf besteht, um die klinische Entscheidung mit stichfesten Argumenten unterlegen zu können.

Im Folgenden ist eine kurze Zusammenfassung wichtiger Methoden. Die NAVA-Beatmung wird separat im Kapitel 1.2 Neurally Adjusted Ventilatory Assist, S. 13 besprochen.

1.1.3.1 Druckkontrollierte Verfahren (pressure-controlled, time cycled)

Bei diesem kontrollierten Verfahren übernimmt der Respirator vollkommen die Atmung für den Patienten. Der Arzt stellt hierbei den PEEP, den PIP und die Einatmungszeitdauer ein. Je nach vorherrschender Resistance (R) und Compliance (C) der Lunge resultiert ein unterschiedlicher Atemgasflow und somit Atemzugvolumen. Problematisch ist, dass bei herkömmlichen Beatmungsgeräten keine Grenze für das maximal erreichbare Atemzugvolumen eingestellt werden kann. Verbessert sie die Lungendehnbarkeit, kann dies zu einer Überdehnung der Lunge führen. Gerade ein Volumentrauma ist besonders schädlich für unreife Lungen. Um dies zu vermeiden, ist deshalb eine engmaschige Kontrolle der Thoraxexkursion und des PaCO_2 nötig. [12, 20]

1.1.3.2 Volumengesteuerte Verfahren (volume-controlled, time cycled)

Diese Beatmungsform ist eher in der Erwachsenenmedizin anzutreffen, da die teils erheblichen Leaks bei der Frühgeborenenbeatmung diese Beatmungsform ineffizient machen [2]. Hierbei werden vom Arzt ein bestimmtes Atemzugvolumen, der Atemgasflow und die Inspirationszeit vorgegeben. Die abhängige Variable ist der erzeugte Druck. Im Gegensatz zu druckkontrollierten Verfahren ist es möglich eine Druckobergrenze festzulegen und somit einen übermäßigen Druckanstieg zu vermeiden [12].

Es gibt verschieden Unterarten wie die volumenkontrollierte, die volumengarantierte und die volumenlimitierte Beatmung.

Vorteilhaft ist, dass diese Methoden auf Änderungen der Atmewegebeschaffenheit reagieren können, indem sie den Inspirationsdruck automatisch nachführen können. Jedoch muss für die Integration des erforderlichen Flowsensors ein erhöhtes Totraumvolumen in Kauf genommen werden [2]. Bei sehr kleinen Kindern kann dies problematisch sein.

In Studien konnte bisher gezeigt werden, dass bei volumengarantierter-Beatmung der inspiratorische Druck im Vergleich zu synchronisierter oder druckkontrollierter Beatmungsform vermindert ist und das eine Hyperventilation mit nachfolgender Hypokapnie und Gefahr der Periventrikulären Leukomalazie (PVL) reduziert werden kann. Die Bradykardiefrequenz war bei volumenkontrollierter Beatmung niedriger als in der Vergleichsgruppe. Jedoch waren in diesen Studien nur geringe Fallzahlen eingeschlossen, so dass es noch aussteht ob sich langfristige Erfolge einstellen. [2, 19, 20]

1.1.3.3 synchronisierte Verfahren

Bei diesen Formen zeigt der Patient selbst Atemanstrengungen, die über verschiedene Detektionsmechanismen erfasst werden und zu einer fest eingestellten Unterstützung durch den Respirator führen. Je nach Triggermodus wird die Auswärtsbewegung der Bauchwand, der endotracheale Flow oder der Volumen- oder Druckunterschied erfasst.

Bei der Assist/Control-Beatmung wird jeder detektierte Atemversuch mit einem, in Zeit und Maximaldruck definierten, Hub unterstützt. Die Atemfrequenz wird vom Patienten selbst bestimmt. Jedoch wird ein Back-up eingestellt, um bei fehlender Atemanstrengung einzugreifen. [12]

Fast genauso arbeitet die Pressur-supported-Ventilation-Beatmung (PSV). Hierbei ist jedoch zusätzlich die Inspirationszeit variabel, lediglich die maximale Zeit der Insufflation wird limitiert.

Auch die SIMV-Beatmung zählt zu den synchronisierten Formen. Es ist hier dem Patienten möglich, neben, in einem bestimmten Zeitfenster triggerbarer, Beatmungshüben auch ununterstützte Atemzüge zu machen. Vorgegeben werden eine bestimmte Mindestfrequenz, der PIP, die t_{insp} und das Zeitfenster für die Triggerung. [12]

Bisher konnte bei diesen synchronisierten Methoden in Studien jedoch kein Erfolg im Vergleich zu herkömmlicher Beatmung gezeigt werden. Bei der PSV-Beatmung zeigten sich Hinweise auf Vorteile bei dem Entwöhnen vom Respirator. Für definitive Ergebnisse sind jedoch weitere Studien nötig. Zu beachten ist jedoch der vergrößerte Totraum durch Sensoren, weshalb der Einsatz bei sehr kleinen Frühchen eher kritisch zu beurteilen ist. [2, 12, 19, 20] In neuen Studien konnte gezeigt werden, dass unter SIMV-Beatmung oder anderen druck- oder fluss-getriggerten Verfahren trotzdem eine große Asynchronität zur Aktivität des Zwerchfells vorkommt. So konnte Becker et al. [23, 24] eine Abweichung von ca.53% bei jedem Atemzug unter SIMV feststellen.

1.1.3.4 Proportional assistierte Beatmung (PAV)

Sie stellt eine Weiterentwicklung der synchronisierten Form dar. Die Unterstützung der Beatmungsmaschine ist hier auch in dem Ausmaß und der Zeitdauer vom Patienten gesteuert. Auf einem bestimmten PEEP wird jeder erkannte Atemzug druckunterstützt, wobei diese Unterstützung proportional zu der Atemanstrengung ist. Hierfür muss vom Arzt ein bestimmter Gain (Verstärkung) eingestellt werden. Grundsätzlich gibt es hierfür zwei Möglichkeiten. Entweder erfolgt die Verstärkung abhängig vom Atemzugvolumen ($\text{Gain} = \Delta P(\text{mmHg}) / \Delta \text{Atemzugvolumen}(\text{ml})$) oder vom Atemgasflow ($\text{Gain} = \Delta P(\text{mmHg}) / \Delta \text{Atemgasflow}(\text{l/min})$). Je nachdem welcher Modus ausgewählt ist, werden verschiedene Teile der Atemarbeit unterstützt. Der elastische Anteil der Spontanarbeit wird durch die Retraktion der Lunge erzeugt und ist somit proportional zum Atemzugvolumen. Bei restriktiven Lungenerkrankungen ist dieser Anteil erhöht. Wird die Beatmung nun abhängig vom Volumen unterstützt erfolgt eine elastische Entlastung. Die zweite Atemkomponente ist der resistive Teil. Sie basiert auf dem Flusswiderstand in den Atemwegen und ist deshalb proportional zum Flow und bei obstruktiven Lungenerkrankungen vergrößert. Eine Entlastung ist somit durch eine Triggerung abhängig vom Flow möglich (resistive Entlastung). Auch Kombinationen aus beiden Triggermodi sind möglich. [12]

In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass unter PAV-Beatmung geringere Drücke bei gleich gutem Gasaustausch im Vergleich zu A/C bzw. PSV nötig waren. [19, 20]

1.1.3.5 Hochfrequenzbeatmung (HFV)

Dieser Oberbegriff subsumiert eine heterogene Gruppe, der eine mindestens 4mal höhere Beatmungsfrequenz gegenüber der Spontanatmung gemeinsam ist.

In folgender Tabelle sind die drei Typen kurz charakterisiert

Hochfrequenzverfahren: HFJV und HFOV vs. HPPV

Charakteristika	HFJV	HFOV	HPPV
Frequenz/min	100–400	400–2400	60–100
Ventilator-Typ	Jet-Injektor	Kolbenpumpe	Volumenventilator
Air-Entrainment	ja	nein	nein
Inspiration	aktiv	aktiv	aktiv
Expiration	passiv	aktiv	passiv

Abbildung 2: High Frequency Jet Ventilation (HFJV) , High Frequency Oscillatory Ventilation (HFOV), High Frequency Positive Pressure Ventilation (HPPV) [21]

In der Neonatologie ist die HFO-Beatmung seit 25 Jahren ein etabliertes Verfahren zur Behandlung des Infant Respiratory Distress Syndrome (IRDS). [21]

Bei dieser Methode werden kleinste Tidalvolumen mit sehr hoher Frequenz auf der Basis eines erhöhten MAP (mittlerer Alveolardruck) dargeboten. Hierdurch versucht man die geschädigte Lunge maximal zu entfalten und minimal zu beschädigen. Durch die kleine Amplitude auf erhöhtem Mitteldruck wird bewirkt, dass die Lunge offen bleibt und verletzende Scherkräfte, durch ein ständiges zusammenfallen und wiedereröffnen der Lunge, verhindert werden. Zweitens wird durch die hohe Flussgeschwindigkeit die Gasdurchmischung verbessert. Dies wiederum soll zu einer besseren Ventilations-Perfusions-Verteilung führen. [21] Somit ist diese Methode gut geeignet um CO₂ aus dem Körper zu eliminieren.

In Studien konnte gezeigt werden, dass eine Verbesserung des Outcome bei schwerem Lungenversagen stattfindet. Jedoch nur wenn zuvor eine initiale Rekrutierung der Lunge vorgenommen wurde. In der Gesamtheit der Studien zeigten sich keine Vorteile für eine primäre HFO-Beatmung, wenn sie mit optimierter konventioneller Beatmung verglichen wurde. [2, 19]

1.1.3.6 Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)-Beatmung

Bei dieser 1971 in die Neonatologie eingeführten Beatmungsart erfährt der Patient nur eine minimale Unterstützung, indem ein ständiger positiver Druck in den Atemwegen aufrechterhalten wird. Somit ist für ein ausreichendes endexpiratorisches Lungenvolumen gesorgt, wodurch der Kollaps der Alveolen verhindert und die Wirkung des Surfactant optimiert wird. [2] Die Atemarbeit ist reduziert, da bei einer gewissen Vordehnung (größerer Alveolendurchmesser) weniger Druck aufgewendet werden muss, um die Alveolen weiter zu füllen (LaPlace-Gesetz). [22] Häufig wird diese Methode auch nicht invasiv, d.h. über pharyngale Tuben, Prongs oder Masken angewendet.

In randomisierten Studien für die nasale Form konnte gezeigt werden, dass das die Gefahr für respiratorische Versagen nach Extubation hiermit gesenkt wird. Auch geht mit dem Einsatz nicht invasiver Verfahren ein Rückgang an bronchopulmonaler Dysplasie einher. [2]

1.1.4 aus maschineller Beatmung resultierende Probleme

Durch die verbesserte intensivmedizinische Betreuung hat sich das Überleben, v.a. auch immer kleinerer Kinder, stark verbessert. Dadurch treten aber Folgen der intensiven Behandlung immer mehr in den Mittelpunkt. Gerade die Beatmung, die es den Kleinen eigentlich erst ermöglicht zu überleben, stellt auch ein großes Risiko dar.

Grundsätzlich kann man akute und chronische Folgeprobleme unterscheiden.

1.1.4.1 akute Risiken

Akute Probleme treten vor allem auf, wenn die Beatmungsmaschine zu starke Drücke oder zu große Volumen liefert. Besonders die Asynchronität zwischen Spontanatmung und Respiratorimpuls vergrößert die Wahrscheinlichkeit für Komplikationen. Betroffen sind vor allem die Lunge und der Kreislauf.

Die Lunge kann durch folgende Traumen geschädigt werden [22]:

- Volutraumen: ausgelöst durch eine Lungenüberblähung,
- Barotraumen: übermäßiger Druck schädigt Epithel und Alveolen,
- Atelektotraumen: Schäden verursacht durch Scherkräfte, die bei ständigem Zusammenfall und Wiedereröffnung der Alveolen entstehen,
- Biotraumen: Schäden in der Lungenentwicklung ausgelöst durch Inflammation und Infektion,
- Rheotraumen: Verletzungen, die durch inadäquaten Atemwegsfluss verursacht sind.

Folgen kann ein Air leak Syndrom darstellen. Dieser Begriff subsummiert den Pneumothorax, das pulmonale interstitielle Emphysem, das Pneumomediastinum und das Pneumoperikard. [12] Es tritt gehäuft auf, wenn die Kinder in ihrer eigentlichen Ausatmung noch durch die Maschine inspiriert werden.

Des Weiteren verhindert ein Mismatch zwischen Maschine und Kind ein adäquates Atemzugvolumen und eine ausreichende Sauerstoffsättigung.

Sind die Drücke im Thorax hoch, so hat dies auch Folgen auf den Kreislauf. [25] Der venöse Rückfluss zum Herzen wird vermindert. Dies wiederum resultiert einerseits in ein vermindertes Herzschlag- und Herzminutenvolumen, andererseits führt es zu einem Anstieg des venösen Druckes. Aus Ersterem folgt eine Mangel durchblutung von wichtigen Organen. So kann es zu einer Reduktion der Nierenfunktion mit unzureichender Diurese und zu einer Unterversorgung des Gehirns mit Sauerstoff kommen. Das Gehirn ist gleichzeitig auch durch den erhöhten Venendruck gefährdet. Beides kann, neben weiteren Risikofaktoren, zur Ruptur der Gefäße vor allem in der noch unreifen Germinalmatrix führen. Folgen sind lebensbedrohliche Hirnblutungen. Besonders Frühgeborene <28. SSW mit einem GG <1000g sind davon betroffen. [13]

Neben diesen gesundheitlichen Folgen führt eine insuffiziente Beatmung auch zu einem höheren Bedarf an Sedativa und Muskelrelaxantien, zu Diskomfort mit daraus resultierenden Schlafstörungen, zu einer längeren Beatmungszeit, verlängerten Weaning und schließlich zu einem Anstieg der Mortalität. [16]

1.1.4.2 Chronische Folgen

Retinopathia Praematurorum (ROP)

Aufgrund von Unreife und Sauerstofftoxizität kommt es zu dieser vasoproliferativen Retinaerkrankung. Die Pathogenese ist in folgendem Schaubild vereinfacht dargestellt.

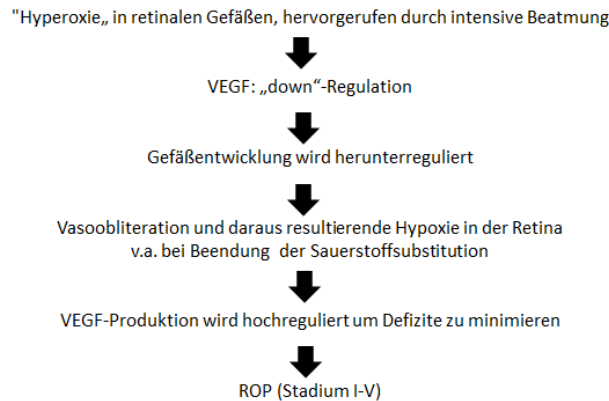


Abbildung 3: Entstehung der Retinopathia Praematurorum (ROP) nach [26]; VEGF: vascular endothelial growth factor

Die Inzidenz steigt mit fallender SSW. So sind 76% aller Frühgeborenen mit einem Geburtsalter zwischen der 24.-25.SSW betroffen. [13]

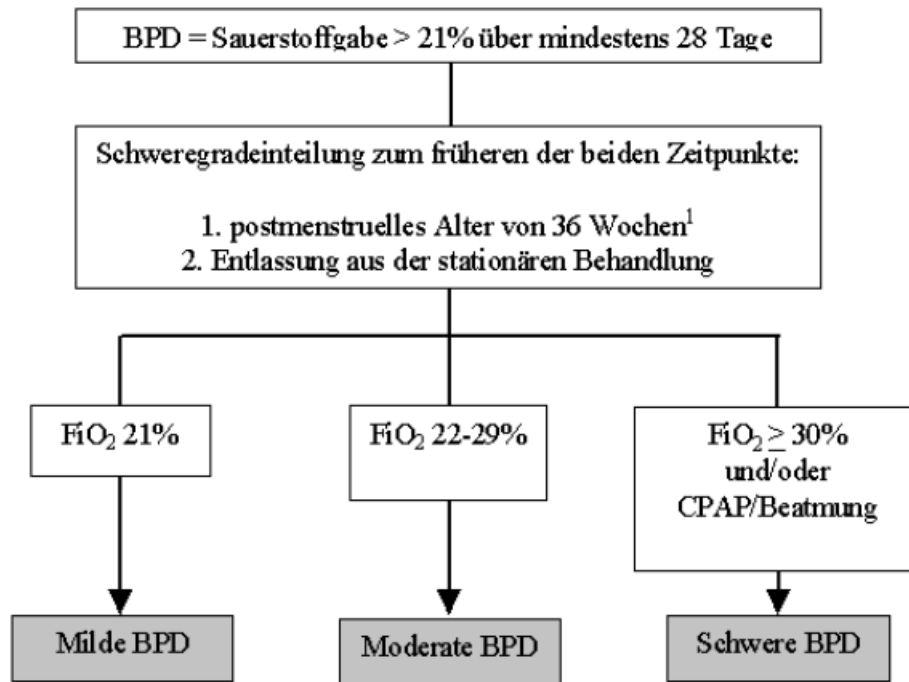
Um dies zu verhindern, wird darauf geachtet, dass eine Hyperoxämie bei Frühchen <32.SSW vermieden wird. Zusätzlich finden regelmäßig Untersuchungen durch geschulte Augenärzte statt.

Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)

Durch Hypoxie, Ischämie und Infektionen kann die periventrikuläre weiße Hirnsubstanz beschädigt werden. Entstehende Nekrosen führen zu Substanzdefekten. Je nach Lage kann dies zur infantilen Cerebralparese führen. Symptome treten meist erst später auf, die Akutsituation ist eher symptomarm. Auch hier ist eine Assoziation zu dem Geburtsgewicht der Kinder gegeben. [13]

Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)

Hierbei handelt es sich um eine schwere chronische Lungenerkrankung, die definitionsgemäß besteht, wenn mindestens 28 Tage ein Sauerstoffbedarf > 21% benötigt wird. Die Schwere wird entweder am 56. Lebenstag oder in der 36. SSW festgelegt (milde, moderate und schwere Form). [19]



¹Für Kinder > 32 SSW erfolgt die Schweregradeinteilung bei Entlassung, spätestens am 56. Lebenstag

Abbildung 4: Definition der BPD aus AWMF online - S2-Leitlinie Neonatologie: Bronchopulmonale Dysplasie. [27]

Typisch sind eine verminderte Alveolarisierung und Gasaustauschfläche und eine erhöhte Lungensteifigkeit.

Die Ätiologie ist multifaktoriell. Risikofaktoren sind u.a.:

- Frühgeburtlichkeit mit resultierender Lungenunreife,
- Traumatisierende maschinelle Beatmung,
- Sauerstofftoxizität,
- Infektionen,
- PDA,
- Genetische Prädisposition,

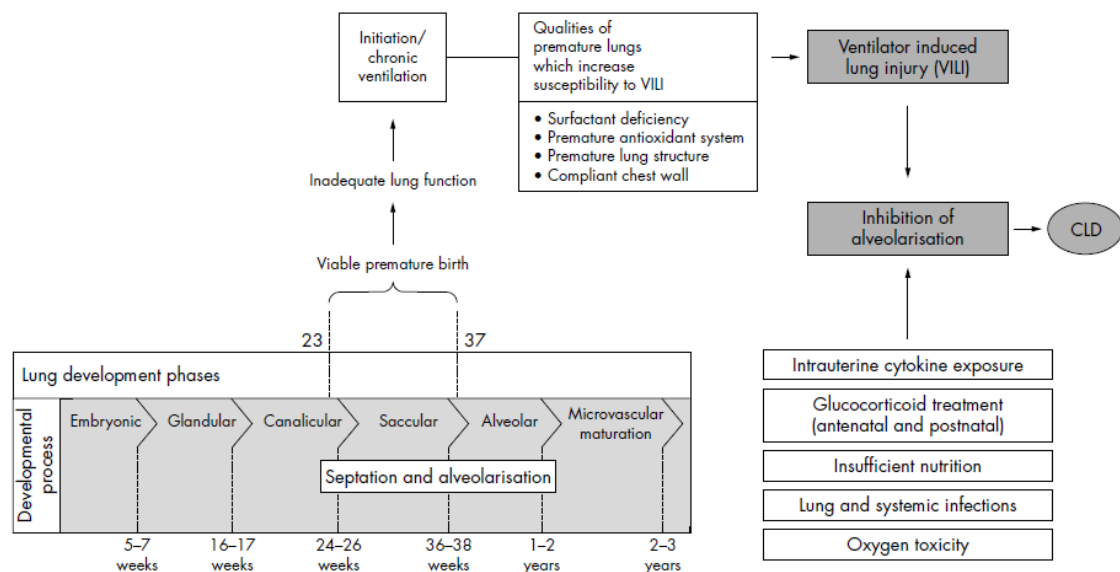


Abbildung 5: Einfluss von Beatmung und anderen Faktoren auf die Lungenentwicklung und die Entstehung von einer chronischen Lungenschädigung. [22]

Frühe Folgen der BPD können fortbestehender Sauerstoffbedarf bei der Entlassung nach Hause sein. Obwohl sich die Lungenfunktion meist im Laufe der Zeit verbessert, kommt es häufiger zu einer erneuten Hospitalisierung in den nächsten Jahren, sowie zu einer größeren pulmonalen Infektanfälligkeit bis ins Erwachsenenalter. [2, 19] Ebenso ist das Risiko für Asthma bronchiale und COPD deutlich erhöht. [28]

Präventive Maßnahmen sind eine pränatale Steroidgabe, frühzeitiger Einsatz von Surfactant, eine rechtzeitige Therapie eines PDA und eine schonende Beatmung und möglichst frühe Extubation. [13] Bei der Beatmung ist wichtig, dass die Kinder möglichst früh mittels nicht invasiver Methoden, synchron und mit niedrigen Drücken beatmet werden. Auch kann eine milde permissive Hyperkapnie hilfreich sein. [19] Trotzdem entwickeln 30-60% der Kinder unter 1000g eine BPD. Mit steigendem Geburtsgewicht nimmt die Inzidenz ab. [13]

Die Therapie besteht aus einem ausreichenden Sauerstoffangebot mit einer SpO_2 von größer 90%, entsprechender Kalorienzufuhr, einer Flüssigkeitsrestriktion, Diuretikagabe, Bronchodilatoren und Vitamin A. Eine wichtige Stellung nimmt auch die Physiotherapie ein. [13]

1.2 Neurally Adjusted Ventilatory Assist

1.2.1 Funktionsprinzip der NAVA-Beatmung

Seit dem Beginn der mechanischen Beatmung in den frühen 70ern wurden immer neue Methoden entwickelt, um die Beatmung zu optimieren. An dem Grundprinzip, dass der Arzt das Ausmaß der Unterstützung wählt, hat sich jedoch kaum etwas geändert. Ein neuer Weg wurde mit der Einführung der NAVA-Beatmung beschrieben. [29]

Die Entwicklung fand in Toronto um den PhD C. Sinderby statt und führte im Jahr 2006 zum ersten kommerziellen Vertrieb durch die Firma Maquet Critical Care AB (Solna, Schweden) in Form eines Ergänzungstools für die SERVO-i-Beatmungsmaschine. [29, 30]

Es handelt sich um eine assistierte Beatmung, die als Auslösemechanismus nicht wie üblich pneumatische Trigger (Flow-, Volumen- oder Druckveränderungen), sondern die Aktivitätsveränderungen des Zwerchfells hat.

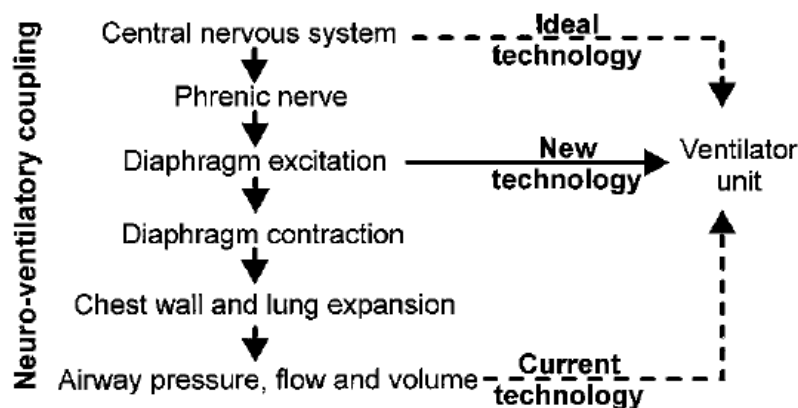


Abbildung 6: Neuro-Ventilatorische Kopplung: Dargestellt sind die Ebenen des normalen, neuen und idealen Informationsgewinns. [31]

Die Zwerchfellerregung spiegelt die räumliche und zeitliche Summation sowohl der rekrutierten motorischen Einheiten als auch der Erregungsfrequenz wieder. Dies wird von dem Atemzentrum aus gesteuert. Somit untersteht der Respirator direkt der Regulation durch den Patienten. Die Aktivität wird mittels einer Reihe aus 8 bipolaren Mikroelektroden, die in einer Ernährungssonde integriert sind, gemessen. Obwohl mit der Sonde nur die Erregung der beiden Zwerchfellschenkel detektiert wird, konnten Studien zeigen, dass dies repräsentativ für die Erregung des gesamten Diaphragmas steht. [32] Vorteil dieser inneren Ableitung ist die fehlende Beeinflussung durch Adipositas und Volumenveränderungen im Atemzyklus, die bei transkutaner Messung zu enormen Problemen führen kann. [33] Die so erhaltene Information wird zu Verstärkerelementen weitergegeben. Um möglichst unabhängig für Störungen zu sein, werden die Information zweier Elektroden verglichen (Subtraktionsverfahren) und weitere Prozessierungen (z.B. Bandpassfilterung, wobei nur Signale bestimmter Frequenzen durchgelassen werden) vorgenommen. So werden Störsignale, die u.a. durch die elektrische Aktivität des Herzens, des Ösophagus oder anderer umliegender Muskeln generiert

werden, unterdrückt. Das nun mittels eines A/D-Converters digitalisierte Signal kann in Form von vier Signalreihen auf dem Monitor der Beatmungseinheit sichtbar gemacht werden. [16, 31, 33]

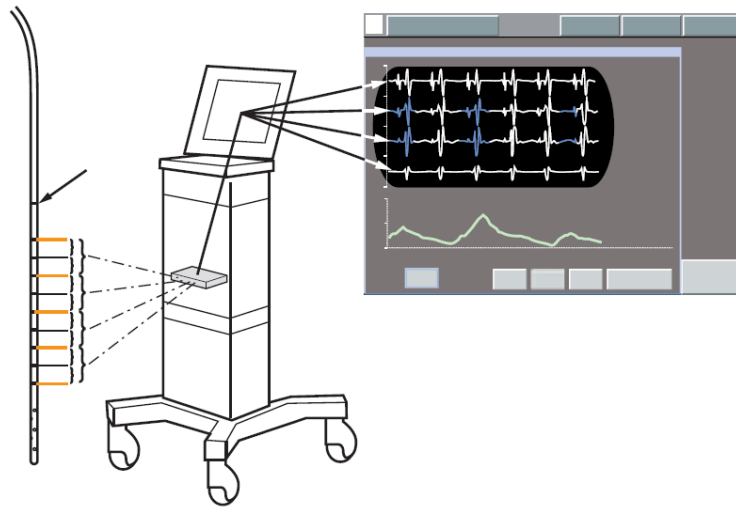


Abbildung 7: Signalweg von der Sonde bis zum Beatmungsmaschinenbildschirm. [34]

Abhängig von dem gemessenen Signal wird nun die Unterstützung begonnen, die Druckamplitude proportional generiert und die Unterstützung wieder beendet. Dabei ist die Beatmungsmaschine, durch die Kopplung an die Aktivität der zwerchfellerregenden Nerven, quasi ein maschinelles Diaphragma und erlaubt so frühere Unterstützung und somit weniger Verzögerung. Es findet so eine ständige Adaption an den veränderten Ventilationsbedarf, der über Feedbackmechanismen (siehe Kapitel 1.1.2 Atemregulation [14, 15] S.3) an das Atemzentrum gemeldet wird, statt. [16, 31, 33, 35] Dadurch ist eine variablere und komplexere Beatmung bei akutem respiratorischem Versagen des Patienten möglich. Dies stellt wiederum eine Annäherung an die physiologische Atmung von gesunden Menschen dar. Neue tierexperimentelle Daten zeigen, dass diese Variabilität vorteilhafter ist, weitere Untersuchungen müssen jedoch noch folgen. [36]

Ziele der NAVA-Beatmung sind (J.Beck internationales Symposium New York August 2006):

- Verbesserung der Interaktion des Patienten mit dem Respirator,
- Verminderung der Atemarbeit durch bestmögliche Unterstützung,
- Anpassung an den wechselnden metabolischen Bedarf,
- Vermeidung einer Inaktivitätsatrophie des Zwerchfells,
- Verkürzung der Weaningzeit,
- Verbesserung nicht invasive Beatmungsmethoden.

1.2.2 Erforderliche Ausrüstung

Um einen Patienten mit der NAVA-Beatmung versorgen zu können, benötigt man eine spezielle Einwegernährungs-sonde, an dessen unterem Bereich die Elektroden integriert sind. Dieser sogenannte Edi-Katheter (Maquet Critical Care AB, Solna, Schweden) ist in 6 verschiedenen Größen erhältlich. Die kleinsten erhältlichen Größen, die auch für den Einsatz auf einer Frühgeborenenstation

geeignet sind, haben entweder eine Länge von 50 oder 49cm und jeweils 6 French. Ihre maximale Haltbarkeit beträgt, laut Hersteller, 5 Tage. Zu beachten ist, dass das Lumen durch die Elektroden kleiner ist, als bei anderen Sonden der gleichen Größe. Neben dem Ernährungslumen gibt es noch ein Ersatzlumen und den Elektrodenanschluss. [34]

Des Weiteren werden ein Edi-Messstecker, ein Edi-Kabel und ein Edi-Modul benötigt. Dieses Modul ist erst seit 2006 und nur für das SERVO-i-Beatmungssystem der Firma Maquet Critical Care AB kommerziell verfügbar. Die SERVO-i- Beatmungsplattform ist beweglich und in spezieller Kinderkonfiguration erhältlich. [34]

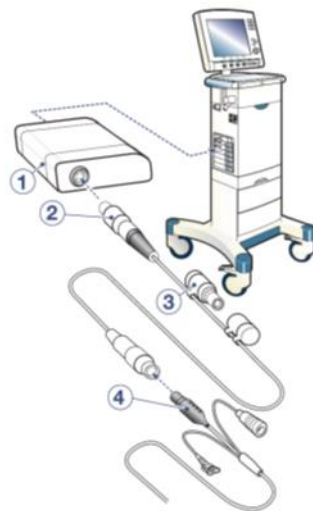


Abbildung 8: Benötigte Elemente: Edi-Katheter(4), Edi-Messstecker(3), Edi-Kabel(2), Edi-Modul(1) und SERVO-i-Plattform.

[34]

1.2.3 Der Edi-Katheter

1.2.3.1 Richtige Platzierung und Signal

Vor Einführen der Magensonde sollte die sogenannte modifizierte NEX-Messmethode durchgeführt werden. Sie liefert einen Annäherungswert dafür, wie weit der Katheter entweder durch die Nase oder den Mund eingeführt werden sollte. NEX steht für Nose, Ear und Xiphoid und gibt Eckpunkte der abzumessenden Distanz an. Diesen Wert kann man in folgende Formel einsetzen und erhält die Einföhrlänge (Y). [34]

$$Y = (NEX \times X) + Z$$

X ist ein Korrekturfaktor, der abhängig von der Einföhrung durch die Nase (hier 0,9) oder den Mund (0,8) ist. Z ist eine weitere Korrektur, abhängig von der KathetergröÖe und ist dem Handbuch zu entnehmen. Bei 6 French und einer Länge von 49cm ist Z mit 2,5cm anzunehmen. In Studien konnte gezeigt werden, dass diese Methode einen guten Näherungswert ergibt. So ermittelten Barwing et al., dass es in 72% der Fällen allein mit dieser Annahme möglich war den Patient mit der NAVA-Beatmung zu versorgen. [37]

Der Edi-Katheter besitzt bereits eine Gleitmittelbeschichtung, die durch ein Wasserbad gelöst wird. Hierbei muss darauf geachtet werden, dass die elektrischen Anschlüsse nicht nass werden.

Der so vorbereitete Katheter wird nun, wie eine normale Magensonde, bis zur bestimmtem Länge Y eingeführt.

Um die richtige Lage zu überprüfen und wenn nötig zu optimieren, steht das Fenster "Edi-Katheterpositionierung" zur Verfügung. Hierauf sind die 4 Elektrodensignal- und die Edi-Kurve abgebildet.



Abbildung 9: Edi - Katheterpositionierungsfenster: Elektrodensignale(1), Edi-kurve(2) [34]

Der Katheter hat die optimale Lage, wenn [16, 34, 35, 37, 38]

1. die P-Wellen und QRS-Komplexe in den Elektrodensignalkurven von oben nach unten in ihrer Amplitude abnehmen und in der letzten Ableitung kein P mehr zu sehen ist. Dies entspricht einer Lage unter dem rechten Atrium. Bei P-Wellen bis in die letzte Ableitung, liegt der Katheter zu hoch. Fehlen sie schon in den oberen Ableitungen, liegt er zu tief. Haben zwei Ableitungen ähnlich hohe Amplituden und die zwischen den Beiden fehlt, so hat sich der Katheter aufgewickelt. [39]
2. die mittleren zwei Elektrodenkurven farblich, als die mit der größten Amplitude, markiert sind. Hieraus folgt, dass das Zwerchfell sich in der Mitte der Elektrodenreihe befindet und somit kann es nicht vorkommen, dass bei In- oder Expiration eine Lage außerhalb des Messbereiches eingenommen wird.

3. eine stabile Edi-Kurve vorliegt.

Besitzt der Katheter die optimal Lage, ist eine durch die Zwerchfellaktivität getriggerte Beatmung in 100% der Fälle möglich [37]. Ist diese Lageoptimierung frustan sollte überlegt werden, ob eine Fehllage in der Lunge, eine Zwerchfelllähmung, eine zu hohe Sedierung, eine Hyperventilation (supprimiert die Zwerchfellerregung) oder ein defekter Katheter vorliegt. [35]

Veränderung in der Körperposition, im PEEP oder im intraabdominalen Druck führen zu Verlagerungen des Katheters im Verhältnis zu dem Zwerchfell. Jedoch ist die Detektionsfähigkeit in der Regel davon nicht betroffen, da die Anordnung der Elektroden in Reihe und die Tatsache, dass das Zwerchfell einen Tunnel um den Ösophagus bildet, kleine Abweichungen ausgleichen kann. Trotzdem sollte eine Kontrolle der Lage nach Veränderungen in der Beatmung, der Lagerung oder in klinischen Parametern (z.B. erhöhter abdominaler Druck) stattfinden. [38]

Das abgeleitete Signal zeigt große interindividuelle Unterschiede in den Absolutwerten auf. Gründe sind anatomischer Natur, z.B. ausgelöst durch Unterschiede in der Distanz zwischen Elektroden und Zwerchfellschenkel, und physiologischer Natur. Unter Letzterem ist zu verstehen, dass abhängig von den Gegebenheiten im Atemtrakt bei jedem, auch schon in Ruhe, eine unterschiedliche Anzahl an Motorischen Einheiten aktiv ist. So ist die Aktivität von lungenkranken Patienten deutlich höher, als bei Gesunden. [16, 32] Dies ist einer der Gründe, warum besonders bei solchen Kranken die NAVA-Beatmung deutlich mehr Potential hat als pneumatische Trigger.

Auch große intraindividuelle Variationen sind normal. Sie spiegeln die gegenwärtige metabolische, respiratorische Situation wieder. [16]

Eine Besonderheit tritt im Kindesalter bis zu einem Jahr auf. Hier kommt es regelmäßig zu tonischer Aktivität des Diaphragmas. Als Funktion wird das Verhindern der Kollabierung der Lungen bei Expiration angesehen. Denn bei Neugeborenen und v.a. Frühgeborenen ist der Thorax noch weich und bietet so keinen Widerstand gegenüber den Retraktionskräften der Lunge. Diese tonische Aktivität, kann jedoch zur Erschöpfung der Atemmuskulatur und dies wiederum zu respiratorischem Versagen oder Apnoen führen. [8, 35]

1.2.3.2 Edi-Signal als diagnostisches Tool

Das Edi-Signal ist nicht auf die Triggerung in der NAVA-Beatmung beschränkt, sondern kann auch unabhängig davon bei anderen Beatmungsformen abgeleitet werden, solange mit der SERVO-i-Beatmungsplattform beatmet wird. Daraus ergeben sich weitere Möglichkeiten.

1. Aufdeckung von Asynchronität bei konventioneller Beatmung:

In mehreren Studien sowohl an Tieren als auch an Erwachsenen und Kindern konnte mittels Edi-Katheter aufgezeigt werden, dass bei herkömmlicher Beatmung teils erhebliche Asynchronität in Zeit und Unterstützungsgrad besteht. Diese Verzögerungen in Inspirationsunterstützung, Expirationsbeginn und Ausmaß der Unterstützung verschlechtern sich bei Krankheit noch zusätzlich im Vergleich zu gesunden Probanden. So stellte Beck et al. bei der Synchronized Intermittent Mandatory Beatmung an Kindern erhebliche Asynchronität fest, bis zu 53%, wenn Verzögerungen in Inspiration und Expiration zusammengekommen werden. [23, 35, 40-43] Mit der Möglichkeit dies zu

detektieren kann versucht werden, individuell auf die Patienten zu reagieren, und so größere Erfolge zu erreichen.

2. Individuelle Anpassung des PEEPs:

Veränderungen des PEEPs führen zu Erregungsveränderungen im Diaphragma. Bei erwachsenen Intensivpatienten konnte gezeigt werden, dass mit sinkenden PEEP-Werten die Edi-Aktivität (Zwerchfellerregung) steigt. Ebenso zeigten sich deutliche Veränderungen bei Säuglingen. Hier jedoch führe ein PEEP-Abfall zu einem Anstieg im tonischen Teil der Zwerchfellexzitation. Beides führt zu einer gesteigerten Ermüdungsgefahr der Atemmuskeln. Beobachtet man nun beim Einstellen des PEEPs die neuronale Antwort, kann dies Hinweise auf eine optimale Unterstützung geben. [5, 44] Es sind jedoch noch weitere Studien nötig, bevor diese Methode in den klinischen Alltag integriert werden kann.

3. Optimierung der Druckgenerierung bei konventioneller Beatmung

Wird ein Patient mit für ihn inadäquaten Drücken beatmet, hat dies Einfluss auf sein Atemmuster. Sind die Drücke zu hoch, wird zu viel und zu lange inspiriert. Durch Rückkopplung über den Hering-Breuer-Reflex wird dies dem Atemzentrum übermittelt und die Zwerchfellerregung und Atemfrequenz wird herunterreguliert. Bei zu niedrigem Druck hingegen kommt nicht genug Sauerstoff in die Lunge, die Oxygenierung verschlechtert sich. Über Chemorezeptoren gelangt auch dies an das Atemzentrum. Worauf hin es verstärkte Impulse an das Zwerchfell abgibt. Dies kann nun mit Hilfe des Edi-Katheters detektiert werden und zu einer Optimierung der Druckversorgung beisteuern. [16, 40]

4. Entscheidungshilfe für die optimale Sedierungstiefe und beim Weaning-Versuch

Mittels des Edi-Monitors könnte man beobachten, ob zu viel Sedativa oder Muskelrelaxantien gegeben werden oder nicht. Bei einer Überdosierung kommt es nämlich zu einer Lähmung des Zwerchfells und somit zu keiner oder nur geringer Edi-Aktivität. Beobachtet man dies kann man die Dosis reduzieren, was wiederum der Verkürzung der Beatmungszeit zugutekommt. Eine weitere Möglichkeit bietet das Signal bei der Entscheidung, ob ein Weaning-Versuch unternommen werden kann. Ein Anstieg des Edi-Signals im zeitlichen Verlauf würde eher dafür sprechen, dass der Patient noch nicht in der Lage ist, entwöhnt zu werden. Ob das Edi-Signal diese Erwartungen erfüllen kann, werden klinische Studien zeigen müssen. [16, 45]

5. Informationsgewinn über Atemmuster und Apnoeentstehung bei Frühgeborenen

Dadurch, dass das Edi-Signal direkte Informationen aus dem Atemzentrum darstellt, können durch sein Studium Rückschlüsse auf die physiologische und krankhafte Atmung gemacht werden. Dies trägt zu einem besseren Verständnis bei. Gerade die Apnoen bei Frühgeburtlichkeit sind hierbei von Interesse, da es sich um ein weit verbreitetes Phänomen mit lebensbedrohlichen Folgen handelt. [35]

6. Platzierung von Ernährungssonden

In den Kinderintensivstationen ist das Legen einer Magensonde an der Tagesordnung. Fehllagen kommen in 20-43% vor. Übliche Methoden zur Lagekontrolle sind Auskultation bei Luftinflation, Magensaftaspiration mit anschließendem pH-Test, Kapnometrie und der Röntgenthorax-Aufnahme. Eine Studie um M.L. Green konnte zeigen, dass das Edi-Signal eine weitere Möglichkeit darstellt. Vorteil hierbei ist eine direkte Lagevisualisierung und keine Invasivität. Weitere Studien müssen jedoch folgen, um den tatsächlichen Nutzen, auch hinsichtlich des Kostenaufwands zu zeigen. [39]

1.2.4 Beatmung mit dem NAVA-Tool

1.2.4.1 Indikation und Kontraindikation

Eine explizite Indikation für die NAVA-Beatmung gibt es nicht. Alle Patienten, bei denen keine Ausschlusskriterien vorliegen, können grundsätzlich durch die Zwerchfelltriggerung beatmet werden. Auffällig ist, dass gerade diese Patienten profitieren, bei denen eine pneumatische Triggerung fehlschlägt und hohe Asynchronität vorliegt. Beispiele hierfür sind COPDler und Kinder. Denn gerade hier sind intrinsischer PEEP und Leaks an der Tagesordnung. Bei der zweiten Gruppe kommt noch dazu, dass die bewegten Volumen sehr klein sind, und zusätzlich eine hohe Atemfrequenz vorliegt. Dies alles sind Ursachen dafür, dass eine ventilationsabhängige Triggerung fehlschlägt kann. [16, 30, 33]

Kontraindikationen stellen folgende Gegebenheiten dar [46, 47]:

- Kontraindikationen für eine Magensonde, z.B. Ösophagusvarizen, Tumoren, Stenosen,
- Probleme mit der Blutgerinnung,
- Schrittmacher,
- Behandlung mit Muskelrelaxantien,
- Patienten ohne eigenen zentralen Atemantrieb,
- Z.n. Lungen-/Herztransplantation,

1.2.4.2 Wichtige Einstellungen

Neben dem oben beschriebenen Einstellen des Edi-Signals, gibt es noch weitere vier wichtige Grundeinstellungen, die vorgenommen werden müssen. Hierzu zählen der PEEP, die inspiratorische O_2 -Konzentration, der Edi-Trigger und der NAVA-Pegel. [34]

Unter dem Edi-Trigger versteht man die Schwelle ab der eine Zwerchfellaktivität unterstützt werden soll. Mögliche Schwellen liegen zwischen 0,1 und 2,0 μV . Je niedriger diese Schwelle definiert wird, desto sensibler reagiert das System. Jedoch steigt dadurch die Anfälligkeit für Fehlauflösungen. Der gebräuchlichste Wert, der eine genügende Sensitivität und nicht ständige Fehlbeatmungen aufweist, ist 0,5 μV .

Eine sehr wichtige Größe ist der NAVA-Pegel. Er gibt den Unterstützungsfaktor an, mit dem das gemessene Edi-Signal multipliziert wird. Je höher der Pegel ist, desto mehr Atemarbeit wird von der Maschine übernommen, je geringer er ist, desto selbstständiger atmet der Patient.

$$P \text{ über PEEP} = \text{NAVA-Pegel} \times \text{Edi}$$

Eine Anpassung an den Edi-Wert findet alle 16ms statt. [16] Dies bedeutet 62,5mal pro Sekunde. [30]

Für die Festlegung des Pegels gibt es verschiedene Möglichkeiten:

- a. Die Berechnung mit Hilfe der Formel,
- b. Nutzen des "NAVA-Vorschau"-Tools,
- c. Die Titrationsmethode,

Bei Ersterem nimmt man den maximalen Spitzendruck minus PEEP, den man bei der Beatmung mit der konventionellen Methode hat, und teilt diesen durch den Edi_{max} . Die maximale Zwerchfellerregung kann am Einstellungsmonitor abgelesen werden. Diese Methode wurde bei den Kindern dieser Studie angewandt.

Der Hersteller bietet hierfür auch ein Tool an, den sogenannten “NAVA-Vorschaumodus“. Hier wird der gegenwärtige Druck unter konventioneller Beatmung im Kurvenverlauf dargestellt und zusätzlich die Kurve, die bei gewähltem Pegel und gemessenen Edi-Werten entstehen würde. So kann beides optisch verglichen und entsprechende Veränderungen vorgenommen werden. Eine Studie konnte zeigen, dass dieses Vorgehen als Näherung funktioniert. Jedoch musste in 75% nachgebessert werden. Tendenziell wurde hierdurch eher ein zu hoher Unterstützungswert eingestellt. [48]

Bei der letzten Methode setzt man den Pegel auf 0 cmH₂O/μV, beatmet also wie unter CPAP, und geht dann schrittweise mit dem NAVA-Pegel hoch. Dabei werden die Veränderungen in dem Spitzendruck, dem Tidalvolumen und dem Edi-Wert beobachtet. Es zeigen sich typische Verlaufskurven. Im Bereich des zu niedrigen NAVA-Pegels steigen mit zunehmender Unterstützung der Spitzendruck und das Tidalvolumen an, wohingegen die Edi-Werte absinken (erste Antwort). Gelangt man in die Komfort-Zone bleiben Spitzendruck und Tidalvolumen konstant bei weiterer Suppression des Edi-Signals (zweite Antwort). An dem Übergang von der ersten zur zweiten Antwort liegt der optimale Pegel. Hier steuert der Patient selbst sein Tidalvolumen und seine Atemfrequenz. Erhöht man weiter, kommt man in die Zone der Überkompensation. Hier fällt der Edi bei wieder ansteigenden Tidalvolumen- und Spitzendruckwerten. [49]

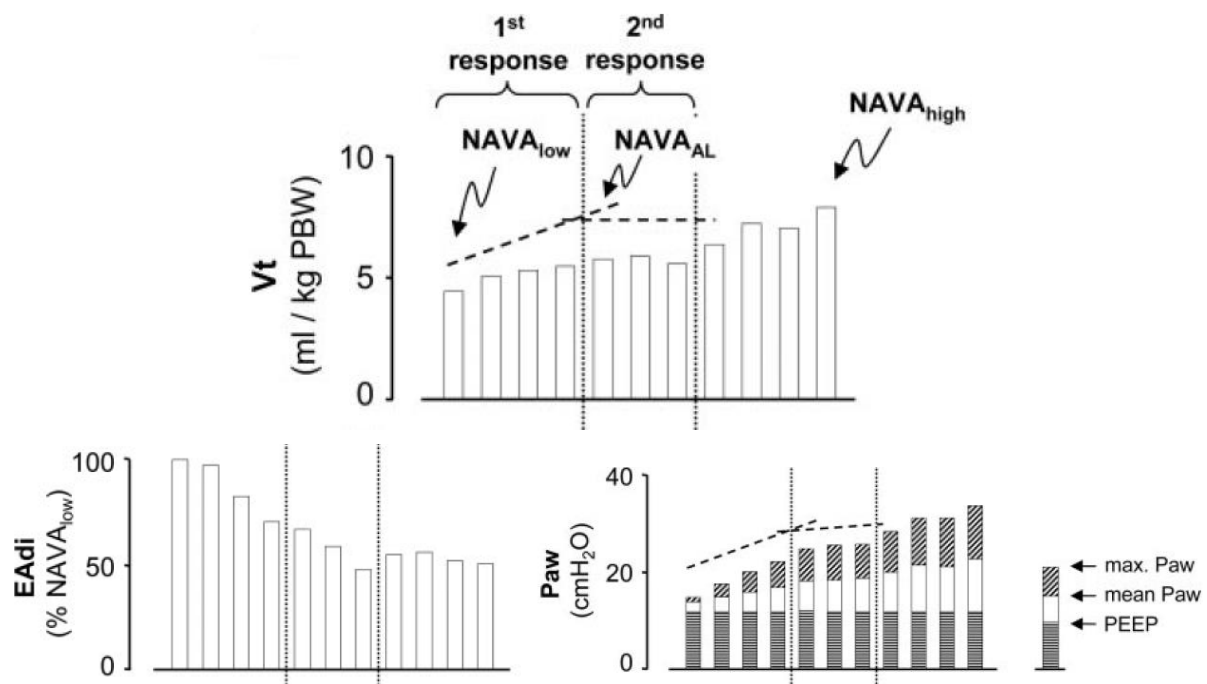


Abbildung 10: Verhalten von Tidalvolumen (Vt), Drücken (Paw) und Edi-Signal bei ansteigenden NAVA-Pegeln. NAVA_{low}: zu geringe Unterstützung, NAVA_{AL}: optimale Unterstützung, NAVA_{high}: zu viel Unterstützung; [49]

Es zeigte sich, dass hierdurch wertvolle Informationen gefunden werden können und diese Methode zur Einstellung der optimalen Unterstützung geeignet ist. Jedoch gab es teilweise Probleme bei einer exakten Unterscheidung der Antwortkurven. Für eine Standardisierung sind deshalb noch weitere Untersuchungen nötig. [16, 48, 49]

Neben diesen Grundeinstellungen ist es noch wichtig die Backup-Beatmung einzustellen. Wahlweise gibt es zwei Stufen. Die erste Stufe soll greifen, wenn kein Edi-Signal messbar ist, jedoch trotzdem geatmet wird. Hierfür besteht die Möglichkeit einer pneumatischen Triggerung (Flow oder Druck gesteuert). Die zweite Sicherheitsstufe ist dafür da, wenn sowohl Edi-Signal als auch Atemanstrengung fehlt, also eine Apnoe vorliegt. Es wird dann auf eine voreingestellte druckkontrollierte Beatmung gewechselt. Letzteres muss immer eingestellt werden. Problem kann die lange Latenzzeit (minimal 5 sec) bis zum Einsetzen der Back-up Beatmung sein. [34]

1.2.4.3 Der NAVA-Atemzyklus

Die Inspirationsunterstützung kann grundsätzlich auf zwei Weisen ausgelöst werden, pneumatisch oder neuronal. Bei Beiden muss erst die Triggerschwelle überwunden werden. Die Entscheidung welche Methode greift fällt nach dem Prinzip „first-come-first-served“. [16] Dies bedeutet, was zuerst die Schwelle überschreitet, das löst aus.

Im weiteren Verlauf findet alle 16 ms ein Angleich des Druckes an die Edi-Werte statt. Die maximale Inspirationszeit ist dabei auf 1,5 Sekunden bei Kindern und 2,5 Sekunden bei Erwachsenen begrenzt. Die Expiration kann auf drei Weisen ausgelöst werden. Sie beginnt entweder wenn der Edi-Wert auf 70% des Peaks abfällt oder der Druck auf 3 cmH₂O über den zu erreichenden inspiratorischen Druck ansteigt oder die obere Druckgrenze überschritten wird. [34]

Die Zeit, nach der die Apnoe-Beatmung greift, kann bei Kindern zwischen 5 und 45 Sekunden eingestellt werden. [34]

1.2.5 Mögliche und erwiesene Vorteile der NAVA-Beatmung

1.Reduktion des Spitzendrucks (PIP)

Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern fiel in mehreren Studien auf, dass, bei dem Wechsel auf die neuronale Triggerung, die erreichten Spitzendrücke teils signifikant, teils nicht signifikant zurückgehen. [24, 40, 41, 47, 50, 51] Bis zu 30% Reduktion nach 3 Stunden nach der Umstellung sind berichtet worden. [42] Der längste Follow-up betrug 24 Stunden und auch nach dieser Zeit waren die Unterschiede zu den Vorwerten signifikant. [51] Auf Grund der niedrigeren Drücke und der verbesserten Interaktion zwischen Patient und Respirator (siehe unten), mutmaßen einige Autoren, dass dies zu einer geringeren Rate an VALI (Ventilator associated lung injury) führen könnte und somit lungenprotektiv beatmen würde. [24, 31, 47, 51]

2.Verhinderung von Zwerchfellatropie

Heutzutage weiß man, dass es schon nach kurzer Zeit (ab 12 Stunden) unter kontrollierter Beatmung zu einer Atrophie und kontraktile Dysfunktion des Zwerchfells kommt. [30, 52, 53] Dies wiederum erschwert eine Entwöhnung vom Respirator und verlängert die Beatmungstage, erhöht somit Morbidität, Mortalität und Kosten. Auch bei supportiven Methoden, wie der PSV-Beatmung, konnte der gleiche negative Einfluss gezeigt werden, jedoch nach längerer Zeit und schwächer ausgeprägt. [52] Dies tritt erst bei hohem Unterstützungslevel auf, da hier die spontane Atemanstrengung unterdrückt wird (bis zu 96%) und es so zu einer Inaktivität des Zwerchfells kommt. [52]

Bei der NAVA-Beatmung wird nun das Zwerchfell maximal unterstützt, ohne seine Aktivität zu unterdrücken, wie es bei anderen Beatmungsformen mit zu hohem Unterstützungsniveau vorkommt. Somit stellt sie eine Trainingsmöglichkeit für das Diaphragma dar.

Inwieweit dies wirklich zu einer verkürzten Beatmungszeit führt, ist noch offen.

3. Verbesserung des Patientenkomfort

Durch die bessere Abstimmung der Unterstützung muss der Patient weniger gegen den Respirator kämpfen. Dies führt zu geringerer Unruhe. [31, 54] Über eine Auswirkung auf Sedativa und Relaxantienbedarf kann bis jetzt nur spekuliert werden. Eine positive Auswirkung auf die Schlafbeschaffenheit wurde kürzlich gezeigt. So konnten Delisle et al. zeigen, dass sich der Schlaf, der bekanntlich deutliche Störungen vor allem bei beatmeten Intensivpatienten aufweist, unter NAVA deutlich verbessert. Der sonst reduzierte REM-Schlafprozentanteil war hierunter normal und die Anzahl der Schlafunterbrechungen im Vergleich zum PSV-Modus deutlich reduziert (16 ± 9 vs. 40 ± 20 pro Stunde). Auch fanden unter NAVA-Beatmung keine Apnoen, auf Grund von Überbeatmung, statt. Diese sind im PSV-Modus an der gleichen Patientengruppe reichlich aufgetreten. [55]

4. Überwinden von Problemen von pneumatischer Triggerung

Flow-, Druck- oder Volumentrigger führen häufig zu große Probleme wie dem intrinsischem PEEP und Air Leaks, vor allem bei sehr kleinen Atemvolumen und schnellen Frequenzen [33, 35], weshalb eine unterstützte Beatmung zum Teil nicht möglich ist. So konnte z.B. eine PSV-Beatmung, bei einer Patientin mit Guillain-Barré-Syndrom, nicht suffizient durchgeführt werden, da aufgrund von Thoraxdrainagen und broncho-pleuraler Fisteln ein großes Air-Leak, mit daraus resultierender Autotriggerung, vorlag. Unter NAVA-Beatmung stellte dies kein Problem dar. [56]

Gerade in der Pädiatrie bringt oben Genanntes große Probleme mit sich, da es häufig und unvermeidbar vorkommt. [31, 41] Maximale Anfälligkeit für "Luftlecks" stellt die nicht invasive Beatmung mittels Masken, Prongs oder sogar Helm dar. Hier ist es sehr schwer für herkömmliche Triggermechanismen, die auslösenden Veränderungen ausreichend zu erfassen. Die NAVA-Beatmung eröffnet hier eine neue Chance. Durch die Detektion der Zwerchfellaktivität ist sie vollkommen unabhängig von Fluss, Druck oder Volumen. Studien konnten belegen, dass es unter neuronaler Triggerung zu signifikant weniger Asynchronität kommt. Besonders die Verzögerung beim Auslösen des Atemhubs kann reduziert werden. [35, 57, 58] Der NAVA-Beatmungsmodus trägt mehr zur Verbesserung der Synchronität bei, als spezielle NIV-Algorithmen für PSV- oder NAVA-Beatmung. In der Reduktion von Leaks ist ein spezieller NIV-Modus hingegen überlegen. Deshalb folgern einige Autoren, dass eine Kombination aus NAVA-Beatmung mit NIV-Algorithmus das Optimum an Synchronität und Leakreduktion bietet. [58]

6. Reduktion von Asynchronität

Asynchronität ist ein häufig auftretendes Phänomen mit gravierenden Folgen wie Diskomfort, Schlafstörungen, Air Leak Syndrom, erhöhter intrakranieller Druck, verlängerter Beatmungszeit, Lungenschäden usw. [12, 16, 36] Hierbei sind zwei Arten zu unterscheiden. Erstens die zeitliche Asynchronität, das bedeutet zu späte, zu lange oder zu kurze Unterstützung, zweitens die Ungleichheit in dem Ausmaß der Unterstützung, also ein zu viel oder zu wenig. Besonders gefährdet sind Patienten mit hoher Atemfrequenz, chronischer Obstruktion, und hohem Drucklevel. [16, 40]

Durch den früheren Abgriff der Informationen aus dem Atemzentrum, ist bei NAVA-Beatmung deutlich weniger Verzögerung vorzufinden. Ebenso ist das Ausmaß der Unterstützung proportional zu dem Bedarf. Nicht unterstützte Atemanstrengungen kommen nicht vor. [16, 31, 40, 41, 59] Somit werden beide Arten an Asynchronität reduziert.

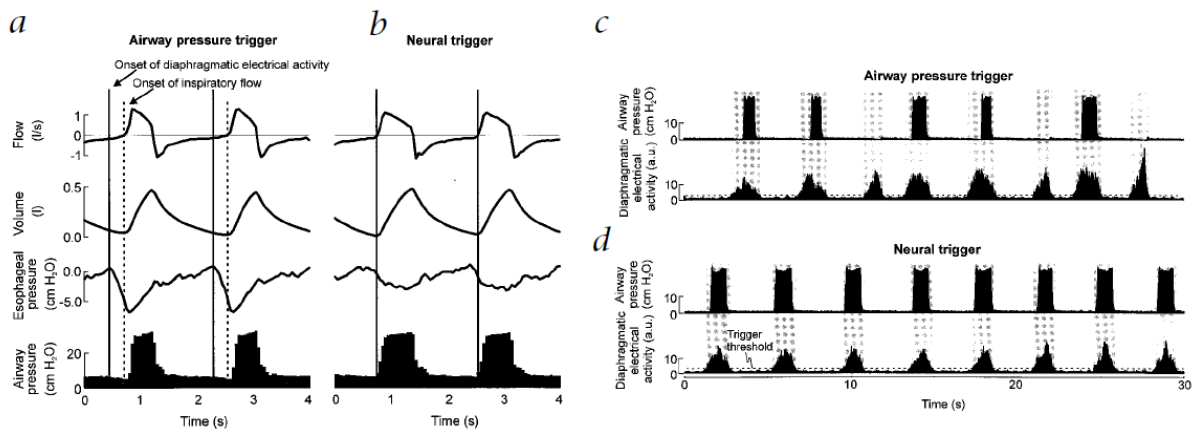


Abbildung 11: a) Verzögerung der Unterstützung bei pneumatischer Triggerung. Durchgezogenen Linie markiert den Beginn der Zwerchfellaktivität, gestrichelte Linie den Beginn der Unterstützung durch den Respirator. b) Gleiche Situation unter NAVA-Beatmung. Hier tritt keine Verzögerung auf. c/d) Dargestellt sind Zwerchfellaktivität (gepunkteter Bereich) und Atemwegsdrücke. In c) sind deutlich Asynchronität in Zeit und Ausmaß (keine Unterstützung der 3ten und 6ten Anstrengung) zu erkennen. Unter NAVA-Beatmung (d) ist dies verschwunden. [31]

1.2.6 Nachteile im Umgang mit der NAVA-Beatmung

1. Hohe Kosten für den Edi-Katheter

Die Anschaffungsgebühr eines Katheter beträgt 180 \$. [39] Zu beachten hierbei ist auch, dass die maximale Anwendungsdauer bei 5 Tagen liegt und bei etwaigen MRT-Untersuchungen der Katheter zuvor gezogen werden muss, da er nicht MRT-kompatibel ist. Diese hohen Kosten könnten einer weitreichenden Verbreitung entgegenstehen. [16, 18]

2. Verfügbarkeit des NAVA-Tools

Die Möglichkeit, mit neuronaler Triggerung zu beatmen, ist gegenwärtig nur mit der SERVO-i-Beatmungsplattform von Maquet möglich. Bei Verwendung von Beatmungsmaschinen anderer Hersteller muss so erst der SERVO-i angeschafft werden. Dies stellt eine Kostenfrage dar, die eine Ausbreitung behindert. [16]

1.2.7 NAVA-Beatmung in der Pädiatrie

Kinder und im Speziellen Frühgeborene stellen eine besondere Risikogruppe in der Atemtherapie dar. Gerade deshalb erhofft man sich viel von der NAVA-Beatmung, im Besonderen von der nicht invasiven Form, da diese Methode übliche Probleme wie Asynchronität verhindert und nicht anfällig für Air-Leaks ist. Einige Studien gibt es schon zu dem Einsatz bei Kindern. Die Altersspanne reicht hierbei von Frühgeborenen in der 26. SSW bis zu 16-jährigen. Erkenntnisse hieraus sind, dass NAVA-Beatmung bei Kindern, auch bei Frühgeborenen, einfach anzuwenden ist und dabei gut und sicher

funktioniert, auch in der nicht invasiven Form. [42, 43, 47] Es zeigte sich eine deutlich verbesserte Synchronität (intubiert und nicht invasiv beatmet), gesenkte Spitzendrücke und eine Tendenz zu niedrigeren mittleren alveolären Drücken bei gleichzeitiger hämodynamischer und respiratorischer Stabilität. [24, 42, 43, 47, 50, 51] Ebenfalls zeigte sich eine gesteigerte Variabilität im Atemmuster, das der natürlichen Atmung eher gerecht wird, und höherer Komfort. [54] Die Atemarbeit konnte gesenkt werden bei gleichzeitig verbesserter neuro-ventilatorischer Kopplung. [45] Teilweise war auch ein Rückgang an benötigter Sauerstoffzufuhr und eine höhere Atemfrequenz zu vermerken. [24, 47, 50, 51] In einer Studie war die NAVA-Beatmung trotz sedierender Medikamente (Morphin u./o. Midazolam) möglich. [42] Auch schwer respiratorisch erkrankte Kinder (RSV assoziierte Bronchiolitis) konnten erfolgreich mit NAVA beatmet werden und zeigten nach Beginn ein merklich harmonischeres Atemmuster. [50]

Wichtig ist auch, dass es bei NAVA-Beatmung nicht zu einer Ventilation in den Magen kommt und die Messung auch während der Nahrungs sondierung artefaktfrei möglich ist [35]. So konnte ein 15-jähriger CF-Patient nach einer einseitigen Lungen-Tx mit Hilfe von NAVA-Beatmung erfolgreich vom Respirator entwöhnt werden, nachdem der Versuch unter PSV-Beatmung wegen Magenüberblähung und daraus resultierendem Erbrechen erfolglos gewesen war [60].

All diese Studien umfassten jedoch relativ kleine Patientenkollektive und meist nur sehr kurze Untersuchungszeiträume (minimal 10 min. maximal 4 Tage). Aus diesem Grund sind weitere, umfassendere und langwierigere Untersuchungen nötig, um den Einfluss von NAVA auf den klinischen Outcome ausreichend zu untersuchen.

1.3 Haut und Mikrozirkulation

1.3.1 Aufbau und Funktion der Haut

Mit ihren 1,5-2 m² und einem Gewicht von 3,5-10 kg ist die Haut eines der größten Organe des Menschen. [61] Während sie beim Erwachsenen lediglich 3% seines Körpergewichts ausmacht, sind es bei einem Frühgeborenen ca. 13%. [62] Deshalb und wegen der noch bestehenden Unreife kommt dem Integument von Letzteren besondere Bedeutung zu.

Grundsätzlich lässt sie sich in Epidermis, Dermis und Subkutis unterteilen.

Bei der Epidermis handelt es sich um ein mehrschichtiges, verhornendes Plattenepithel, dessen Dicke in Abhängigkeit von Lokalisation, Alter und Geschlecht zwischen 30 und 300µm schwankt. Histologisch lassen sich das Stratum basale mit seinen Stammzellen, das Stratum spinosum, das Stratum granulosum und das Stratum corneum unterscheiden. In der haarlosen Leistenhaut ist zusätzlich zwischen Stratum corneum und Stratum granulosum das Stratum lucidum anzufinden. Hauptzellen sind die Keratozyten. Neben ihnen sind Melanozyten, die für die Pigmentierung sorgen, Abwehrzellen wie Langerhans-Zellen und Lymphozyten und Merkel Zellen, für die Druckwahrnehmung, anzufinden. Sie machen jedoch zusammen nur 10% aus. [63]

Aufgabe der Epidermis ist vor allem die Abgrenzung des Individuums von seiner Umwelt verbunden mit einer Schutz- und Abwehrfunktionen. Besonders die obere Epidermis ist hierfür von Bedeutung. Durch die fetthaltigen Zellen mit dichten Verbindungen stellt sie ein Hindernis für das Eindringen von Substanzen dar. Zu erwähnen ist auch der Säurefilm der Hautoberfläche der antimikrobiell wirkt. Gelangen doch Noxen durch diese Schutzbarrieren, greifen in der Haut ansässige Immunzellen ein. Neben der Abwehr sorgt die Epidermis auch dafür, dass nicht zu viel Feuchtigkeit über das Integument verloren geht. Hätte der Mensch keine Epidermis, würden pro Tag nur deshalb 20l Wasser verloren gehen. Durch Reflexion und Absorption von Licht schützt sie des Weiteren gegen Strahlennoxen. [63]

Richtung Körperinnerem folgt die bindegewebige Dermis mit dem Stratum papillare und retikulare. In ihr sind die Hautdrüsen und Haarfollikel eingebettet.

Die Aufgaben der Dermis sind die mechanische Widerstandsfähigkeit der Kutis, die Reizaufnahme durch entsprechende Sinnesrezeptoren (Ruffini-Körperchen, Meissner-Tastkörperchen und freie Nervenendigungen) und die Thermoregulation. Letzteres geschieht vor allem als Wärmeabgabe durch Verdunstung von Schweiß (ekkrine Schweißdrüsen) und von Wasser, welches aus dilatierten Gefäßen diffundiert. Dafür ist die Dermis mit einer geschickten Gefäßarchitektur ausgestattet. Kennzeichnend hierbei sind zwei oberflächenparallele Geflechte: der Plexus superficialis, direkt unter den Papillen gelegen, und der Plexus profundus an der Grenze zur Subkutis. Beide Schichten sind durch vertikale Gefäße mit einander vernetzt. Von dem oberen Plexus gehen die Kapillarschlingen der Papillen ab. Durch sympathische Regulation wird die Arteriolenweite reguliert und so die Wärmeabgabe herauf oder herunter gesetzt. [61, 63]

Die unterste Schicht bildet die Subkutis. Sie enthält einen regional unterschiedlichen Fettgehalt und dient der Verschieblichkeit und als Druckpolster. [61, 63]

1.3.2 Die Mikrozirkulation

1.3.2.1 Aufbau und Aufgabe [14, 15, 63]

Die terminale Strombahn umfasst Gefäße mit einem Durchmesser kleiner 100 µm. Hierzu zählen Arteriolen, Kapillaren, postkapilläre Venolen, muskuläre Venolen und Lymphgefäße. [64]

Die Arteriolen (Durchmesser: 40-80 µm) sind von einer geschlossenen Muskelschicht umgeben und verkleinern sich stetig bis sie über Metarteriolen in den Kapillaren enden. Sie sind sehr dicht mit vegetativen Nervenfasern versorgt und regulieren so den Durchfluss der Kapillaren und erzeugen den peripheren Widerstand.

Die Kapillaren bestehen nur aus Endothel mit Basallamina, das vereinzelt von Perizyten bedeckt wird. Der Durchmesser von durchströmten Kapillaren liegt zwischen 4-8 µm und deren Länge beträgt 0,5-1 mm. Die Anzahl aller Kapillaren eines Menschen wird auf 30-40 Milliarden geschätzt. In Ruhe sind jedoch nur ca. 1/3 davon durchflossen. Aufgrund ihrer Permeabilität lassen sich Kapillaren vom kontinuierlichen, vom fenestrierten und vom diskontinuierlichen Typ unterscheiden. Kontinuierliche Kapillaren kommen am häufigsten vor z.B. in der Lunge und in der Haut. Hiervon unterscheidet sich der fenestrierte Typ durch eine gesteigerte Durchlässigkeit für Wasser und hydrophile Moleküle. Es besteht eine 100-1000 -mal höhere Permeabilität. Anzufinden sind sie in Geweben, die sich auf Flüssigkeitsaustausch spezialisiert haben, wie z.B. den Glomerula der Niere. Der dritte Typ besitzt Lücken, die die Basalmembran mit einschließen, weshalb alle Plasmabestandteile durchdiffundieren können. Sie kommen nur in wenigen Organen wie in der Leber, der Milz und im Knochenmark vor.

Die postkapillären Venolen besitzen eine Wand aus Endothel, Basalmembran und Perizyten. Ihr Innendurchmesser beträgt 8-30 µm. Diese Gefäße sind durch ihre undichten Zellkontakte besonders permeabel, weshalb Flüssigkeit und Proteine leicht austreten können. Die Durchlässigkeit kann bei akut-entzündlichen Vorgängen extrem erhöht sein. Die Empfindlichkeit für Entzündungsmediatoren ist auf die dichte Ausstattung mit Rezeptoren für u.a. Histamin zurückzuführen. Auch findet hier die Leukozytenemigration statt.

Erst bei den 30-100 µm großen Venolen tritt wieder eine Muskelschicht in der Gefäßwand auf.

In den terminalen Strombahnen der Akren und der Lunge kommt es zusätzlich zur Ausbildung von arteriovenösen Anastomosen. Aufgrund ihrer starken Bemuskulung schließen sie sich bei kleinster Anspannung vollständig. Ihre Funktion in den Akren ist die Thermoregulation.

Hauptaufgabe der kleinsten Gefäße, v.a. der Kapillaren und postkapillären Venolen, ist der Austausch von Nährstoffen, Abfallprodukten des Stoffwechsels und Gasen. [64] Der Stoffaustausch zwischen Blut und Interstitium findet vor allem durch Diffusion statt, wobei hydrophobe Stoffe transzellulär und hydrophile Stoffe durch Poren oder Interzellularspalten in das andere Kompartiment wechseln. Der Flüssigkeitsaustausch erfolgt auch noch durch Filtration und Reabsorption entlang dem Druckgradienten. [15] Triebkraft ist hierbei der effektive Filtrationsdruck P_{eff} .

$$P_{\text{eff}} = \Delta P - \Delta \pi = (P_{\text{kap}} - P_{\text{int}}) - (\pi_{\text{kap}} - \pi_{\text{int}}).$$

Hierbei steht P für den hydrostatischen Druck und π für den kolloidosmotischen Druck in den Kapillaren (kap) oder dem Interstitium (int). [14]

Der Austausch muss ständig durch Anpassung des vaskulären Tonus an Angebot und Nachfrage angeglichen werden. [64]

1.3.2.2 Regulation und Störungen

In allen Gefäßen tritt ein Ruhetonus auf, der sich aus Basistonus und sympathisch-adrenergem Tonus zusammensetzt. Er kann durch folgende Mechanismen an die Anforderungen des Organismus angepasst werden [14, 15]:

1. lokale Steuerungsmechanismen:

Wichtige Protagonisten sind hierbei die Endothelzellen, die mittels Zell - Zell- Kommunikation auf veränderte Gegebenheiten reagieren, sowie Erythrozyten, die bei geminderter Sauerstoffsättigung u.a. ATP und NO freisetzen. [65] Zu unterscheiden sind:

- Lokal-metabolische Mechanismen:
Durch den Stoffwechsel anfallende oder fehlende Stoffe/Gas zeigen denen Mangel an Nachschub an. So führen der Anstieg von $p\text{CO}_2$, Laktat, K^+ , Adenosinderivaten, der Osmolarität oder einiger Hormone (z.B. Bradykinin) und der Abfall von $p\text{O}_2$ und des pHs zu einer Vasodilation mit daraus resultierender verbesserter Blutversorgung.
- Lokal-chemische Mechanismen:
Hierunter fallen eine Vielzahl an chemischen Botenstoffen, wie NO, Endothelin, Endothel-derived- hyperpolarizing Faktor (EDHF) und Prostazykline (PGI_2). Sie führen bei steigender Konzentration zu einer Vasodilatation. Eine Ausnahme bildet das vom Endothel gebildete Endothelin. Zum einen ist es nur in pathophysiologischen Bedingungen wie z.B. im Schock von Bedeutung. Außerdem wirkt es v.a. in Arterien über ET_A -Rezeptoren vasokonstriktiv, im Niederdrucksystem aber über ET_B -Rezeptoren Gefäß erweiternd.
- lokal-mechanische (myogene) Mechanismen:
Bei raschem transmuralen Druckanstieg kommt es in den kleinen Arterien und Arteriolen zu einer reflektorischen Konstriktion (Bayliss-Effekt). Dieser Mechanismus stellt die Grundlage der Autoregulation der Organdurchblutung dar. Er funktioniert jedoch organabhängig nur innerhalb bestimmter Blutdruckgrenzen. Eine Ausnahme stellen die Lungengefäße dar. Sie verhalten sich ausschließlich druckpassiv, d.h. bei ansteigendem Blutdruck erweitern sie sich

2. Zentrale Steuerungsmechanismen:

- nerval:
Die Hauptrolle spielt hier der Sympathikus, der vor allem an größeren Gefäßen vasokonstriktiv (α_1 -Rezeptoren) oder vasodilatorisch (β -Rezeptoren) wirkt. Durch Radiusveränderungen in den Arteriolen ist er für die Organdurchblutung maßgebend. Der Parasympathikus hingegen bewirkt nur in bestimmten Gefäßregionen, wie in den Koronaren oder in Genitalgefäßen, eine Gefäßerweiterung.
- hormonell:
Die im Nebennierenmark gebildeten Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin bewirken über β_2 -Rezeptoren eine Dilation von Gefäßen der Skelettmuskulatur und den Koronaren und durch α_1 -Rezeptoren eine Verengung. Neben diesen spielt das vasokonstriktiv wirkende Angiotensin II eine wichtige Rolle.

1.3.2.3 Die Entwicklung der Gefäße

Im Gegensatz zu früheren Annahmen, dass Gefäße nicht vor der 8 Entwicklungswoche zu finden sind, geht die neue Gefäßentwicklungstheorie von früherem Auftreten aus.

Es lassen sich folgende Stadien abgrenzen [71]:

Embryonales Stadium (35.-60. Tag):

Am 30.-40. Tag lassen sich erste feine Endothelzellen nachweisen. Das Lumen der einfachen Gefäße ist nicht durchgängig, schwankt extrem und ist teilweise mit Blutzellen gefüllt. Anfangs ist nur eine Ebene parallel zur Epidermis nachweisbar. Mit der Zeit nimmt die Komplexität zu.

Zwischen dem 40.-50. Tag bildet sich ein Netzwerk mit Verzweigungen und Verbindungen aus. Hierbei hängt die Gefäßentwicklung stark mit der Hautentwicklung zusammen. Es findet der Wechsel der zellulären Dermis zu einer fibrösen statt, wodurch der Widerstand für das Gefäßwachstum reduziert und die Ausbildung der Gefäßstruktur erleichtert wird.

Ab dem 50. Tag sind zwei nah aneinander liegende Gefäßebenen mit einer starken Heterogenität bezüglich Durchmesser und Struktur vorhanden. Einzelne Gefäße sind nun durchgängig und entwickeln sich zu längeren und größeren Röhren hin. Mit weiterer Reifung verdichtet sich das umliegende Gewebe.

Frühe Fetale Phase (60.-90. Tag)

In Morphologie und Architektur ähneln die Gefäße nun denen von Erwachsenen. Sie zeigen einen weitgehend durchgängigen und intakten Aufbau. Zwei gut differenzierte Schichten sind abgrenzbar, wobei zwischen den Ebenen eine große Heterogenität besteht. Die obere Schicht weist kleinere Gefäße auf als die untere. Am Ende des ersten Trimenon ist die hauptsächliche vaskuläre Organisation abgeschlossen.

Zweites Trimenon

Eine kontinuierliche Reifung der Gefäße findet statt. Dazu gehören die Ausbildung der Basalmembran und das Entstehen der mehrschichtigen Gefäßwand. Im Vergleich zum Erwachsenen ist der Aufbau jedoch immer noch einfach strukturiert. [71]

Zum Zeitpunkt der Geburt fehlen in fast allen Regionen noch die papillären Loops des subepidermalen Plexus. Ausnahmen stellen nur Handflächen, Fußsohlen und das Nagelbett dar. Das Kapillarnetz ist ungeordnet und am deutlichsten in den Hautfalten sichtbar. Am Ende der ersten Lebenswoche startet die Umwandlung der willkürlichen Anordnung in eine geordnetere Form und die Ausbildung von Loops beginnt in der zweiten Woche in Form von Verdickungen und Knötchen an den kleinen Gefäßen. Erst in der 4./5. Woche sind in mindestens einem Hautareal definierte Loops nachweisbar. Bis sie in allen Regionen auffindbar sind, dauert es noch weiter 10 bis 13 Wochen. Hierbei ist die Ausbildung in den Hautfalten am spätesten zu beobachten. Diese Entwicklung wird durch physiologische Veränderungen bei dem Neugeborenen, wie dem Wachstum der Haut, der ansteigenden Blutviskosität und der Exposition mit der kalten Umwelt, ausgelöst. [72]

1.3.3 Messmethoden der Mikrozirkulation

Früher wurde bei der Therapie von schwer kranken Menschen der Fokus vor allem auf die Normalisierung der Makrozirkulation gerichtet. Mit dem Wissen aus neuen Studien, dass eher Veränderungen in der Mikrozirkulation entscheidend für den Zelluntergang und das Organversagen sind und somit zu Morbidität und Mortalität führen, rückt die Darstellung der kleinsten Gefäße immer mehr in den Mittelpunkt. [73]

Folgende Methoden sind dabei vorstellbar:

1.3.3.1 Klinische Parameter und Laborwerte

Marmorisierte Haut, Akrozyanose, verzögerte kapilläre Füllungszeit oder erhöhte Temperaturdifferenz zwischen Peripherie und Körperinnerem lassen sich leicht messen. Sie weisen aber nicht genügend Sensitivität und Spezifität bezüglich zentraler Mikrozirkulationsveränderungen auf. Ähnlich verhält es sich mit den zur Beurteilung herangezogenen Laborwerten wie die Laktatkonzentration. Obwohl in Experimenten gezeigt werden konnte, dass es bei einer Verbesserung der Endstrombahndurchblutung zu einem inversen, proportionalen Abfall des Laktatwertes kommt, ist hier jedoch auch nur eine ungenügende Spezifität und Sensitivität gegeben. [64]

1.3.3.2 pO₂ - Elektroden

Mittels Clark-type Elektroden lässt sich der Sauerstoffpartialdruck im Gewebe bestimmen. Die modernsten Elektroden sind in der Lage den pO₂ in einem Gebiet von 8mm² über eine Tiefe von einigen Mikrometern zu erfassen. [74] In diesem Gebiet sind mindestens 100 Mikrozirkulationsgefäße anzutreffen. Ein großer Nachteil ist jedoch, dass es bei dieser Methode unmöglich ist die Heterogenität des Sauerstoffpartialdruckes wiederzugeben. Gerade diese ist aber von großem Interesse, da sie eine besonders negative Auswirkung hat. [64]

1.3.3.3 Laser Doppler Fluxmetrie

Hierbei wird monochromes, hochfrequentes Laserlicht in das Gewebe geleitet. Es kommt zu Streuung und Reflexion des Laserstrahls. Bewegte Gegenstände wie die roten Blutzellen führen zu einer proportionalen Frequenzverschiebung, welche detektiert wird. Durch diesen Doppler-Shift können Rückschlüsse auf die hauptsächliche Blutfließgeschwindigkeit gezogen werden. [73] Die Einsatzmöglichkeit ist groß, sogar Messungen im oberen Gastro-Intestinal-Trakt sind mittels Sonde möglich. [64] Kritikpunkte sind jedoch das Fehlen von Absolutwerten, das Grundsignal, das auch ohne Blutfluss existiert (biological zero), die geringe Eindringtiefe, die extreme Anfälligkeit für Bewegungsartefakte und das nicht der Blutfluss in einem einzelnen Gefäß dargestellt werden kann, sondern immer Durchschnittswert. Wegen seiner Unhandlichkeit ist er für den Einsatz im Inkubator eher ungeeignet. Eine Weiterentwicklung ist die Laser Doppler Perfusion Imaging (LDI), bei der mittels Laserstrahl Hautareale eingescannt werden kann. [64, 73, 75]

1.3.3.4 Nah-Infrarot Spektroskopie (NIR)

Die Erstbeschreibung dieser Methode fand 1977 durch Jobsis statt. Bei der NIR wird Laserlicht der Wellenlänge 800-2500 nm in das Gewebe gebracht. Diese Wellenlänge wird von Hämoglobin und Cytochrom aa3 absorbiert. Mithilfe des rückgestreuten Signals lässt sich eine Aussage über die

Sauerstoffsättigung im Gewebe machen. Die Auskunft der Messungen mit NIR ist auf Gefäße mit einem kleineren Durchmesser als 1 mm beschränkt, also auf die Mikrozirkulation. Jedoch stammt $\frac{3}{4}$ des Blutes aus Venen, weshalb es eher die venöse Gewebssauerstoffsättigung wiedergibt. Obwohl diese Methode nicht invasiv ist, gehört sie nicht zu den klinisch weit verbreiteten Methoden. Dies ist durch folgende Nachteile erklärbar: Bei dieser Methode ist es nicht möglich Absolutwerte anzugeben, nur relative Veränderungen können detektiert werden. Es herrscht auch Uneinigkeit, aus welcher Schicht genau das Signal kommt. Bei dieser ebenfalls artefaktanfälligen Methode muss auch berücksichtigt werden, dass sie die StO_2 misst. Diese Sauerstoffsättigung des Gewebes resultiert aus dem Verhältnis des Sauerstoffangebots und der Nachfrage. Woher das Missverhältnis rührt, ob von vermindertem Angebot oder erhöhtem Bedarf, ist allein aus dem Wert nicht ableitbar. [64, 73, 75]

1.3.3.5 Intravitale Mikroskopie

Sie stellt den Goldstandard dar. Im Forschungssetting ist sie die fast ideale Messmethode und hat in den letzten 30 Jahren viele Informationen liefern können und so zu einem besseren Verständnis der Mikrozirkulation beigetragen.

Hierbei wird das zu untersuchende Material in ein Aufricht-Fluoreszenz-Mikroskop gelegt. Abhängig von der Gewebsdichte können vorher mit Fluoreszenzfarbstoff angefärbte Strukturen sichtbar gemacht werden. So ist es möglich Informationen über Kapillardichte, morphologische Abweichungen und den Blutfluss zu erhalten. Wegen seiner Invasivität, dem Farbstoffeinsatz und der Unhandlichkeit ist sein Einsatz am Menschen auf wenige Regionen wie z.B. die Nagelpfalz beschränkt. In der Neonatologie spielt es wegen der aufgeführten Faktoren eine keine Rolle. [64, 73, 75]

1.3.3.6 Orthogonal polarisierende Spektralbildgebung (OPS)

Die grundlegende Methode hierfür wurde schon 1987 durch Slaaf et al. publiziert, war aber aufgrund der Unhandlichkeit für den klinischen Einsatz ungeeignet. Mit der Überführung in eine handhabbare Form und der Veröffentlichung durch Groner et al. 1999 stand eine neue, nichtinvasive, einfach durchführbare Methode für die Mikrozirkulationserfassung bereit. [64, 76]

Das Kaltlicht, mit der Wellenlänge von 548nm, wird polarisiert und über einen Spiegel um 90° abgelenkt und so orthogonal ins Gewebe geleitet. Dort wird es von tieferen Schichten reflektiert und erleuchtet oberflächlichere Schichten. Das nun wieder depolarisierte Licht gelangt entweder zurück zur Apparatur oder wird von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin absorbiert. Auch wird von der Gewebsoberfläche Licht zurückgeworfen, dies ist jedoch nicht depolarisiert und wird bei dem Durchtritt durch einen Analysator (ein orthogonal orientierter Polarisator) abgeblockt. Nach der Passage durch eine Vergrößerungslinse wird das Bild durch einen Charge-coupled Device-Chip (CCD-Chip) in ein Bild umgewandelt. Dieses kann bei Verbindung mit einem Computer an dessen Bildschirm sichtbar gemacht und gleichzeitig gespeichert werden. Auf dem Bild sind das Gewebe wegen der Lichtreflexion hell und, in gutem Kontrast dazu, die von Blutzellen durchflossenen Gefäße dunkel dargestellt. [64, 75, 76]

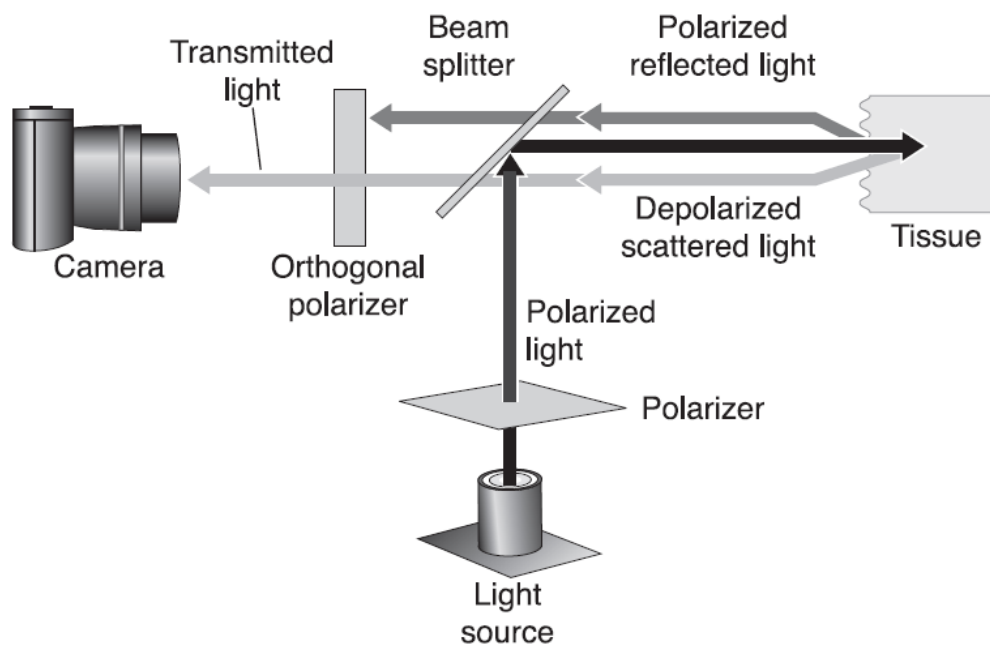


Abbildung 13: OPS Imaging Technik [77]

Durch die Anordnung ist eine 340fache Vergrößerung erreichbar. [64] Ermittelte Werte wie Gefäßdichte, -durchmesser und Geschwindigkeit der roten Blutzellen wurden durch Vergleiche mit dem Goldstandard, der Intravitalmikroskopie, in mehreren Studien validiert. [78-80] Es ist bei der OPS-Imaging Technik zu beachten, dass nur die Blutsäule dargestellt wird und so der tatsächliche Gefäßdurchmesser unterschätzt werden kann. [81]

In einigen Studien wurde nachgewiesen, dass Informationen, die mittels OPS-Imaging-Technik erhoben worden sind, mehr Aussagekraft hinsichtlich des Outcomes bei Sepsis oder Schock haben, als klinische Parameter es vermögen. [76]

Vorteil dieser Methode ist die komfortable Handhabung, die Unnötigkeit von Fluoreszenzfarbstoffen, die quantitative gute Darstellbarkeit. Gerade wegen der nichtinvasiven und platzsparenden Handhabung ist diese Methode sehr gut geeignet für Studien an Frühgeborenen, deren Aufenthalt im Inkubator und deren Empfindlichkeit, bedingt durch die Unreife, besondere Bedingungen schaffen. [73, 75]

Jedoch gibt es einige Defizite. So ist die Artefaktanfälligkeit durch Druck und Bewegung aufzuführen, sowie die nur halbautomatische Off-Line- Auswertung. [64, 73] Des Weiteren ist die Kapillardarstellung und Feinauflösung des granulierten Blutflusses, gerade in größeren Gefäßen, nicht optimal. Dies wiederum führt zu einer schwierigeren Auswertung. [76]

Eine Weiterentwicklung ist die Sidestream-Dark-Field-Imaging Technik, die die Vorteile der OPS-Methode behält, jedoch eine bessere Bildgebung aufweist. [76]

Die SDF-Methode erscheint deshalb für den Einsatz in einer Frühgeborenen-Intensivstation am geeignetsten und ist die für diese Arbeit gewählte Messmethode. Genauere Einzelheiten über diese Art der Mikrozirkulationsbildgebung sind im Kapitel 2.3.1 Sidestream Dark Field Imaging – Technik (S.38) dargestellt.

1.3.4 Mikrozirkulation in der Neonatologie

Neugeborene besitzen, auf ihre Masse gerechnet, ein deutlich höheres Herzminutenvolumen und eine größere Hautoberfläche als Erwachsene. [82] Wegen dieser in Ruhe schon hohen Herzschlagrate ist die Reserve eher begrenzt. Um dennoch wichtige Organe wie z.B. das Gehirn ausreichend versorgen zu können, wird die Hautdurchblutung bei Problemen auf ein Minimum gedrosselt. Deshalb kann bei Neugeborenen das Integument als eine Art Schockorgan angesehen werden. [83]

Wegen der noch dünnen Haut und des vor allem horizontal verlaufenden Gefäßnetzes bietet das Neugeborenen eine Vielzahl von Messstellen, die mittels nicht invasiver Mikroskopie leicht zu untersuchen sind.

Genzel-Boroviczény et al. konnten zeigen, dass mit OPS-Technik die Hautdurchblutung im ersten Monat verlässlich dargestellt werden kann. [75] Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass bei Infektionen Veränderungen in der Mikrozirkulation, schon ein Tag früher auftreten, als die Entzündungszeichen in den Laborwerten und so in Zukunft vielleicht eine frühere Therapie ermöglichen könnten. [83] In jüngerer Vergangenheit wurde festgestellt, dass bei Frühgeborenen eine signifikante Beziehung zwischen dem Blutfluss und klinischer Krankheitsschwere besteht und dass in der frühen postnatalen Periode eine Korrelation mit kardiovaskulären Funktionen auftritt. [84] Auch der bei Frühgeborenen so häufig persistierende Ductus Arteriosus Botalli zeigte Veränderungen in der Mikrozirkulation, die bei erfolgreicher Therapie verschwinden. [85]

Neben diesen akuten Veränderungen sind aber auch chronische Veränderungen, die im späteren Leben ein Risiko für Hypertonie, Diabetes Mellitus und eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität darstellen, von großem Interesse. So bestehen Assoziationen zwischen einem geringen Geburtsgewicht (LBW) und dem frühen Auftreten von vaskulären Dysfunktionen. [69] Diese Veränderungen umfassen u.a. eine reduzierte Kapillardichte.

Aus den dargestellten Gründen sind Veränderungen der Mikrozirkulation bei Frühgeborenen von großem Interesse.

1.4 Fragestellungen

Fast alle Frühgeborenen benötigen zumindest am Anfang irgendeine Form an Beatmung/Beatmungsunterstützung. Mit der immer besseren intensivmedizinischen Versorgung werden die Frühgeborenen immer jünger und damit vulnerabler. Sicher hat die Einführung und Verbesserung der Beatmungsmethoden zu den besseren Überlebensraten der Kinder beigetragen. Aber es resultieren auch bekanntermaßen Risiken aus der Beatmung. So sind akute Folgen wie Pneumothoraces, kardiovaskuläre Probleme, Hirnblutungen und chronische Veränderungen wie die ROP und die BPD häufige Komplikationen der teilweise intensiven Beatmung. [19, 22, 23]

Gerade hohe Drücke und asynchrone Unterstützung sind maßgeblich an der Schadensentstehung beteiligt. [23] Mit der Neurally Adjusted Ventilatory Assist Beatmung ist es nun möglich, früher in die Atemsteuerung einzugreifen und das Kind generiert sich selbst diejenigen Drücke, die es benötigt. Diese noch sehr neue Methode gerät deshalb immer mehr in die Aufmerksamkeit der Neonatologen. Es gibt jedoch nur wenige Studien für den Einsatz bei Frühgeborenen. Aussagen zu der Mikrozirkulation in Bezug auf NAVA Beatmung gibt es keine.

Mit folgenden Fragestellungen sollen nun die Auswirkung von Beatmung, im Speziellen der NAVA-Beatmung, auf die klinische und mikrozirkuläre Situation bei Frühgeborenen untersucht werden:

1. Hat die Beatmung mit NAVA Einfluss auf die Mikrozirkulation der Haut, die sich mit SDF-Imaging Technik darstellen lässt? Wie verhalten sich die wichtigen Mikrozirkulationsparameter unter konservativer Beatmung im Vergleich zur NAVA-Beatmung?
2. Wie verhalten sich Beatmungsparameter, Kreislaufwerte und Blutgase unter NAVA-Beatmung im Vergleich konventionellen Beatmungsformen? Von Interesse sind hierbei die Einzelwerte an den Messzeitpunkten und die Tagesmittelwerte aus den Akten.
3. Sind Veränderungen unter der NAVA-Beatmung von längerer Dauer?

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesigne für die Mikrozirkulationsuntersuchung

2.1.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von Dezember 2010 bis Mitte April 2012 wurden alle Frühgeborenen der Intensivstation der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe – Innenstadt, die mit NAVA beatmet werden sollten, in die prospektive Beobachtungsstudie eingeschlossen.

Voraussetzung war eine bestehende Einverständniserklärung durch die Eltern.

Im Vorfeld wurde die Studie durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilian-Universität genehmigt.

Einschlusskriterien:

- Gestationsalter bei Geburt < 32.SSW
- Geburtsgewicht < 1500g

Ausschlusskriterien:

- Schwere kongenitale oder erworbene Erkrankungen (z.B. Chromosomenaberrationen, Nekrotisierende Enterokolitis)
- Fehlende elterliche Zustimmung
- CrP >1,0mg/dl (nur für die Verwendung der Mikrozirkulationsaufnahmen)

2.1.2 Einverständniserklärung

Vor dem Einschluss der Frühgeborenen in die Studie wurden beiden Elternteilen durch den zuständigen Stations-/Oberarzt die Messmethode und die zugrundeliegende Studie ausführlich dargestellt. Um den Ablauf der Mikrozirkulationsmessung für die Eltern plastischer zu machen, stand eine bebilderte Informationsbroschüre zur Verfügung (Kapitel 6.1 Informationsbroschüre für die Eltern S. 72).

Zum Einschluss kam es nur, wenn beide Elternteile zustimmten.

2.1.3 Messzeitpunkte

Geplant waren pro Kind 5 Messungen. Die erste vor der Umstellung auf die NAVA-Beatmung unter einer gebräuchlichen Beatmungsmethode. Dann am 1.-3.Tag unter NAVA-Beatmung, wobei zwischen den Messungen 24h lagen. Eine letzte Messung fand nach der Beendigung der NAVA-Beatmung statt. Um an möglichst entspannten Säuglingen messen zu können und den Rhythmus der Frühgeborenen möglichst wenig stören, waren die Messungen kurz vor oder nach den Versorgungszeiten angesetzt.

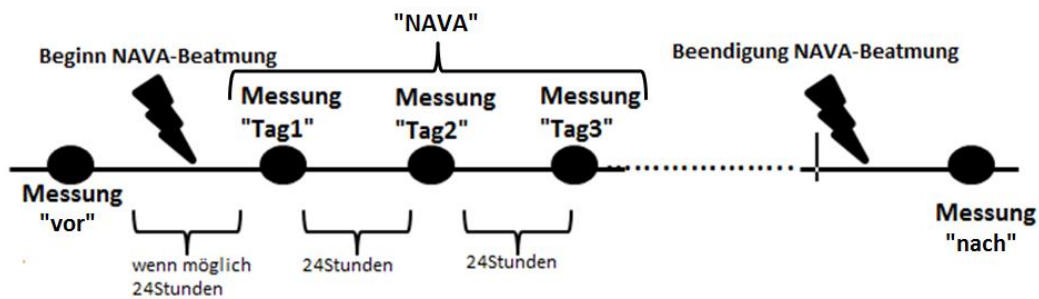


Abbildung 14: geplante Messzeitpunkte der Mikrozirkulation und zugehöriger klinischer Parameter.

2.1.4 Klinische Daten

Zu dem Zeitpunkt der Messung wurden folgende Werte erhoben:

- Inkubator Temperatur und Befeuchtung;
- Kreislaufparameter: Herzfrequenz, Blutdruck(+/- 4h);
- Beatmungsparameter: Beatmungsart, Atemfrequenz, MVe, PEEP, PIP, MAD, Ti/Tges, FiO₂, SaO₂, NAVA-Pegel und NAVA-Trigger;

Aus dem Patientenkadex würden entnommen:

- Allgemeines: Lebensstag, SSW, Gewicht, Temperatur;
- Medikamente des jeweiligen Tages;
- Blutgase (wenn vorhanden);

Retrospektiv wurde für den jeweiligen Tag die Ein-/Ausfuhr und Magenreste dokumentiert.

Ebenfalls wurden die Laborwerte für den Beobachtungszeitraum festgehalten.

2.2 Studienaspekt NAVA-Beatmung

Um die Einflüsse der NAVA-Beatmung auf die Frühgeborenen genauer zu erfassen, würden retrospektive alle Kinder, bei denen die Mikrozirkulation unter NAVA-Beatmung gemessen wurde, hinsichtlich ihres klinischen Verlaufs ausgewertet.

Hierfür würden Informationen aus den Pflegedokumentationen herangezogen. Wichtige Werte zu dem Allgemeinzustand, der Herz-Kreislauf- und Beatmungssituation wurden in einer Tabelle (Kapitel 6.2 Tabelle für die klinischen Daten zum Messzeitpunkt S.76) zusammengefasst und ausgewertet.

Dokumentiert würde folgende Tage:

- der Tag vor einer Woche vor Umstellung auf die NAVA-Beatmung;
- der Tag vor der Umstellung
- Der Umstellungstag, hierbei wurde eine Unterteilung in vor und nach dem Beginn der NAVA-Beatmung vorgenommen;
- Tag1-3 unter NAVA-Beatmung;
- ein Tage vor Beendigung der NAVA-Beatmung;
- der Absetzungstag mit ebenfalls einer Differenzierung zwischen vor und nach dem Absetzen;
- der Tag danach;

Für die Berechnung mittels GraphPad Prism 5 wurden die jeweiligen Mittelwerte des Tages gebildet. Hierbei wurde die Werte der halben Tage zu dem dazugehörigen Vor-oder Nachtag gerechnet.

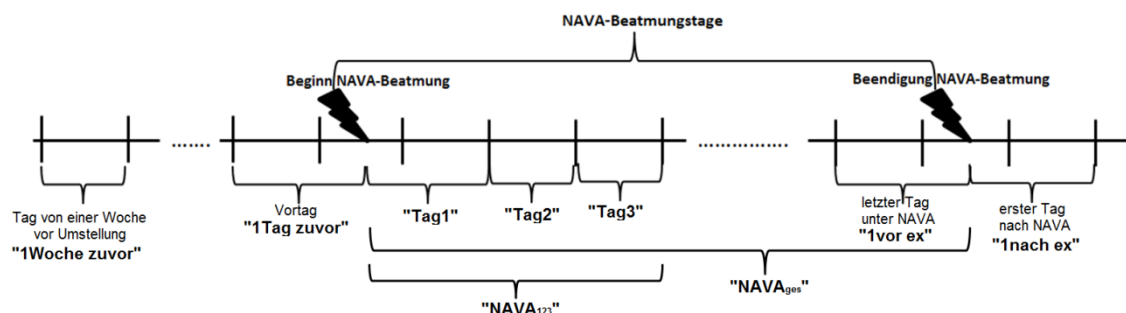


Abbildung 15: geplante Tage, an denen die Patientenakten der NAVA-Kinder ausgewertet wurden

Wichtig zu bemerken ist, dass die Tage an denen die Akten ausgewertet wurden, nicht gänzlich mit den Tagen der Mikrozirkulationsmessungen übereinstimmen. Ursächlich hierfür ist, dass die Vormessungen, sowie die Messung danach bei der Mikrozirkulationsstudie und somit auch die dort erhobenen klinischen Daten teilweise nicht exakt am Tag vor der Umstellung auf NAVA stattgefunden haben, da die Änderung kurzfristig bei der Visite besprochen wurde.

2.3 Methoden

2.3.1 Sidestream Dark Field Imaging – Technik

Grundsätzlich beruht die SDF-Imaging-Technik auf dem gleichen Prinzip wie die OPS-Bildgebung. Nämlich, dass grünes Licht in das Gewebe geschickt wird, wo es zu Reflexion durch Gewebe und Absorption durch Hämoglobin-tragende Zellen kommt. Somit entsteht ein negatives Bild mit dunklen Gefäßen und heller Gefäßumgebung. Unterschiede sind jedoch, dass das emittierte Licht 530 nm hat und aus mehreren kreisförmig um die Optik angeordneten Lichtquellen (LEDs) stammt, sowie die fehlende Polarisierung und Depolarisierung. Diese LED's geben das Licht gepulst ab. Die Pulsfrequenz ist auf die Bildwechselfrequenz des CCD-Chips ausgelegt. [76]

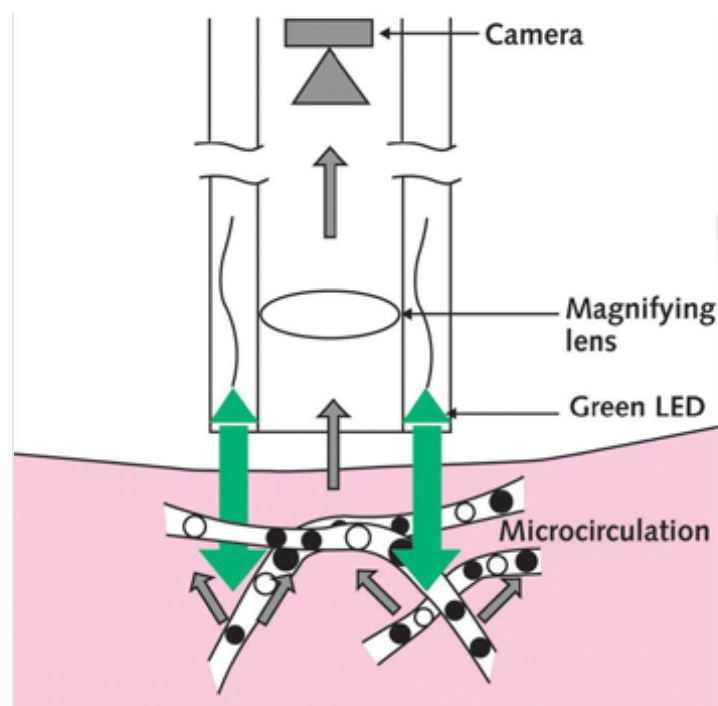


Abbildung 16: SDF-Imaging Technik [86]

Vorteil aus dieser neuen Anordnung ist, dass das von der Hautoberfläche reflektierte Licht gar nicht mehr in die Optik einfällt. [64] Durch die stroboskopische Illumination ist eine bessere Qualität der Darstellung der inhomogenen Blutsäule möglich. Dies erlaubt wiederum eine bessere Bestimmung des Blutflusses. Eine weitere Folge der unterbrochenen Lichtabgabe ist, dass die Unschärfe, ausgelöst durch Bewegungsartefakte, reduziert wird. Im Gegensatz zur OPS-Technik ist hier der Fokus auf oberflächlichere Schichten gerichtet, wodurch zusätzliche Schwärzung durch nicht interessierende Hintergrundgefäße vermieden wird. Zusätzlich benötigt die LED-Illumination nur wenig Energie, wodurch die Anwendungsdauer verlängert wird. [76]

Eine Validierung dieser Methode wurde im Vergleich mit der OPS-Imaging Technik am Kapillarbett der Nagelpfalz durchgeführt. Hierbei wurde festgestellt, dass die SDF-Imaging Technik deutliche Vorteile in der Darstellung von Kapillaren und der venösen Kontrastierung bei gleichen Ergebnissen für Kapillardurchmesser und Blutflussgeschwindigkeit hat. [76]

Einige Probleme sind noch ungelöst. So ist durch physikalische Gegebenheiten die maximal erfassbare Rote-Blut-Zell-Geschwindigkeit (RBZV) auf 1mm/s begrenzt. Auch die Anfälligkeit für Druckartefakte bleibt bestehen. Zwar wurden Ansätze, wie Vakuumansaugung (Lindert et al.), versucht, die Resultate sind aber noch nicht zufrieden stellend und bei der empfindlichen Haut der Frühgeborenen nicht anwendbar.

2.3.2 MicroScan-Mikroskop System

Das System besteht aus mehreren Untereinheiten.

Das MicroScan Imaging Element ist das eigentliche Mikroskop. Mit diesem gut handhabbaren Gerät werden die Mikrozirkulationsaufnahmen mittels Sidestream Dark Field (SDF) Imaging-Technik erzeugt. Einzelheiten zu dieser Technik sind in Kapitel 2.3.1 Sidestream Dark Field Imaging-Technik (S.38) dargelegt. Durch sein 5faches Linsensystem ist eine 380fache Vergrößerung möglich. Die Tiefenschärfe kann durch das Verschieben des „Charge-coupled Device“(CCD)-Chips gegen das feste Linsensystem angepasst werden.

Ein weiterer Bestandteil ist die MicroScan Battery Unit. Sie versorgt das Mikroskop mit Strom. Messungen können nicht mit externer Stromversorgung durchgeführt werden, sondern ausschließlich im batteriebetriebenen Modus. Mit einer Laufzeit von mindestens 12 Stunden bei unentwegter Benutzung, stellt dies jedoch kein Hindernis dar.

Um das empfindliche Mikroskop zu schützen und eine sterile Untersuchung der empfindlichen Frühgeborenen zu gewähren, werden vom Hersteller sterile Einmalkappen angeboten, die sogenannten MicroScan Sterile Disposable Lenses.

Zusätzlich gehören noch Verbindungskabel zu dem System.



Abbildung 17: MicroScan Imaging Element mit Schutzkappe

2.3.3 Canopus ADV110

Hierbei handelt es sich um einen analog-digital Videokonverter, der eine Umwandlung der empfangenen Signale in PAL-Format bewirkt. Dieses kann durch die Automated Vascular Analysis (AVA)- Software im Audio Video Interleave (AVI)-Format auf dem PC gespeichert werden.

2.3.4 Hardware

Zur direkten Visualisierung und Speicherung wurde das LifeBook E8310 von Siemens verwendet. Mit seinem Intel® Core™ 2Duo CPU Prozessor mit 3,24 GHz und seinen 3318MB RAM erfüllt es die Mindestanforderungen der AVA-Software. Diese liegen bei einem Intel Pentium IV™ Prozessor mit 3GHz sowie 512 MB RAM.

2.3.5 Software

Zur Aufzeichnung und Auswertung wurde die AVA 3.0 Software benutzt. Durch sie ist eine off-line, halbautomatische Auswertung der Mikrozirkulationsaufnahmen gegeben. Das Programm ermöglicht eine quantitative Analyse der Gefäßdichte, der Verteilung der Gefäßdurchmesser sowie der Geschwindigkeit und Qualität des Flusses. Ermittelte Parameter werden in einem detaillierten Bericht, dem so genannten Report, aufgelistet und können so abgespeichert werden.

Die Grundeinstellungen sind durch den Untersucher selbst vorzunehmen.

Zuerst muss eine Kalibrierung durchgeführt werden. Indem, entweder mit mitgelieferter Kalibrierungseinheit oder mit selbst aufgenommenem Mikrometerpapier, die Anzahl der Pixel pro μm festgelegt wird. Es muss sowohl in horizontaler als auch in vertikaler Richtung geeicht werden. Im Rahmen dieser Arbeit waren es horizontal 1,465 Pixel/ μm und vertikal 1,338 Pixel/ μm .

Des Weiteren wurden für diese Arbeit folgende Einstellungen bezüglich der Gefäßgrößeneinteilung festgelegt:

- Kleine Gefäße: 0-10 μm (gelbe Farbkodierung),
- Mittlere Gefäße: 10-20 μm (blaue Farbkodierung),
- Große Gefäße: 20-100 μm (rote Farbkodierung),
- Sehr große Gefäße: >100 μm (grüne Farbkodierung),

2.3.6 Versuchsaufbau

Um eine transportable Versuchsanordnung zu bekommen, sind alle Geräte auf einem rollbaren Wagen aufgebaut. Dieser konnte so vorbereitet bleiben und gewährleistete einen schnellen Einsatz. Lediglich die empfindliche MicroScan-Imaging-Einheit wurde zwischen den Messungen in dem gepolsterten Transportkoffer gelagert.

Das eigentliche Mikroskop wird mit der Batterie und diese über Verbindungskabel mit dem Canopus ADV110 verbunden. Nach der Umwandlung in ein digitales Signal wird es auf den PC übertragen, der mittels AVA-Programm für eine sofortige Visualisierung und das Hinterlegen in AVI-Format sorgt.



Abbildung 18: fahrbarer Versuchsaufbau

2.4 Messungen

Die Messungen fanden in den Inkubatoren der kleinen Patienten statt.

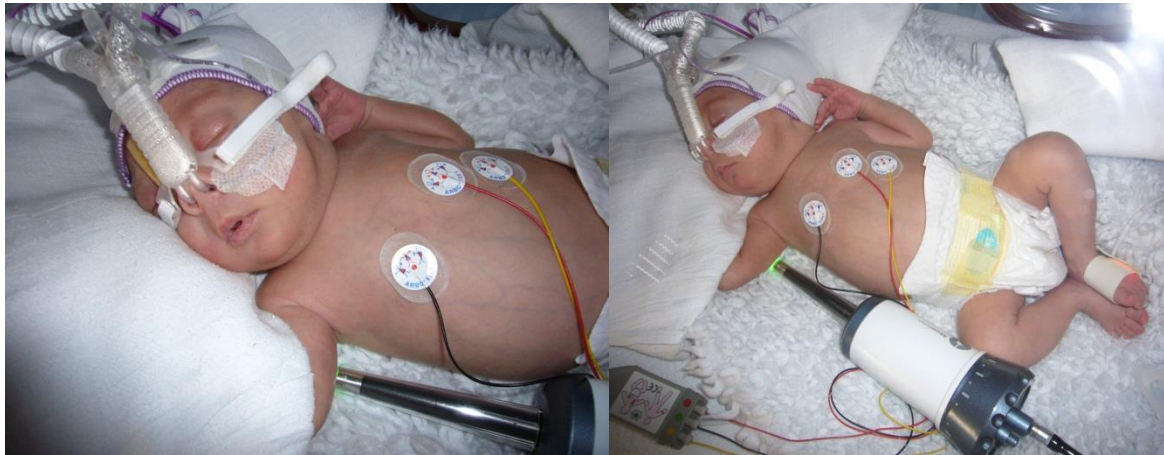


Abbildung 19: Frühgeborenes am 46sten Lebenstag (35+1 SSW) bei der Messung

Um das Einbringen von Keimen zu verhindern, wurde sowohl ein 2 minütiges Händewaschen mit anschließender Desinfektion, als auch eine gründliche Reinigung der MicroScan Imaging Einheit mittelst Alkohol durchgeführt und sterile Schutzkappen benutzt.

Da ruhige Kinder bessere Messergebnisse erwarten lassen, fanden geplante Messungen kurz vor oder nach der Versorgungsrunde des Pflegepersonals in den frühen Morgenstunden oder Abends statt. Zwischen den Messungen lag 24 Stunden, um ähnliche zirkadiane Gegebenheiten zu erzeugen. Die Durchführung selbst dauerte im Schnitt 15 Minuten, variierte jedoch durch Auftreten von Bradykardien, Sauerstoffabfällen oder unruhigen Kindern.

Gemessen wurde an der Innenseite des rechten Oberarmes, da hier erfahrungsgemäß am wenigsten Lanugo-Behaarung ist und ein eventuell bestehender offener Ductus Arteriosus Botalli geringeren Einfluss auf die Mikrozirkulation hat. [85] Auch ist diese Position sowohl in Rückenlage als auch in Bauchlage der Kinder gut zugänglich. Erstere Lage wurde bevorzugt und nur bei Instabilität der Frühgeborenen wurde davon abgewichen.

Um ein möglichst gutes Bild zu bekommen, wurde mittels eines NaCl-Tropfens die Reflexion durch die Hautoberfläche minimiert, die Optik möglichst senkrecht zur Haut gehalten und versucht kein Druck auf die Gefäße auszuüben. Druckartefakte konnten an dem Bildschirm des Computers durch Schwankungen in der Helligkeit und fehlenden Fluss erkannt und korrigiert werden.

Eine Schwierigkeit bestand darin, dass die Messungen manuell außerhalb des Inkubators gestartet werden müssen und so nur eine Hand für die ruhige Fixierung ohne Druck übrig blieb. Mit etwas Übung stellte dies jedoch an ruhigen Kindern kein Problem mehr da. Bei unruhigen Kindern war die helfende Hand des Pflegepersonals von großem Vorteil.

Die Videosequenzen wurden zeitgleich auf dem PC gespeichert und nach dem gesamten Messvorgang auf eine CD und eine externe Festplatte, zur dauerhaften Speicherung und Sicherung, festgehalten.

2.5 Auswertung

Für die Off-line-Auswertung steht das Automated Vascular Analysis (AVA)-Programm der Firma MicroVision Medical in Amsterdam zur Verfügung.

Es wurden pro Messzeitpunkt die besten drei Sequenzen im Vorfeld ausgewählt und dann verblindet. Nach Beendigung der Messperiode sind sie in einem zusammenhängenden Zeitraum ausgewertet worden, um bei subjektiven Parametern wie der Flussqualität möglichst dieselbe Beurteilungssituation zu erzeugen. Die Entblindung fand nach der Mikrozirkulationswertegenerierung statt und garantierte so eine unvoreingenommene Analyse.

Im Programm erfolgt zuerst das Auswählen eines möglichst langen, Bewegungsartefakts armen Zeitintervalls durch Schiebemarkierungen. Die notwendige Mindestlänge beträgt hierbei 100 Fragmente. Ebenfalls kann eine Graustufen- und Kontrastanpassung vorgenommen werden, um die Auswertung zu erleichtern. Als nächstes folgt die Stabilisierung mit der Funktion Image stabilization. Um die Gefäße optimal ohne Lücken abzubilden, werden mit Hilfe des Averaging Tool anschließend alle Teilbilder übereinandergelegt. Die Software markiert nun automatisch alle auffindbaren Gefäße in den voreingestellten Farben. Um eine unwahrheitsgemäße Bestimmung durch Fehlinterpretation von z.B. Haaren als Gefäße zu verhindern, können automatisch gefundene Gefäße vom Untersucher gelöscht werden. Nicht erkannte Gefäße werden nicht ergänzt, um eine objektivere Auswertung zu gewährleisten.

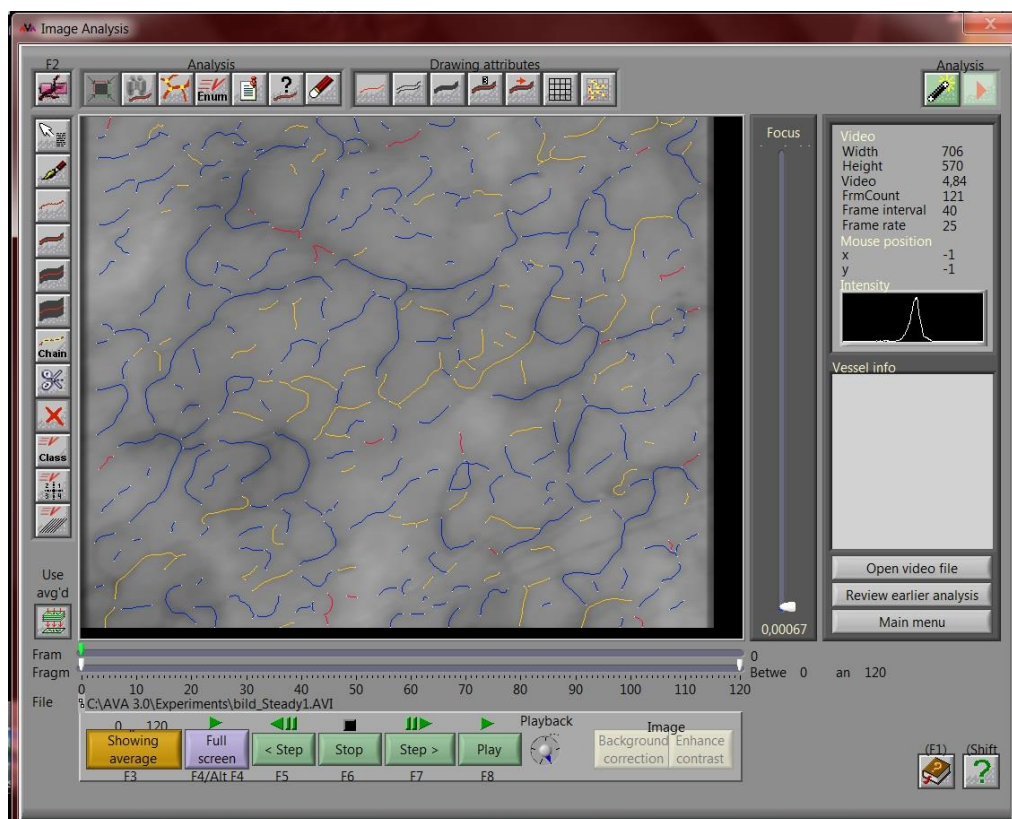


Abbildung 20: AVA-Auswertung: Das Bild zeigt die automatische, farbliche Gefäßmarkierung einer Mikrozirkulationssequenz.

Nach der Analyse lassen sich die Ergebnisse in Form eines Reports speichern.

Folgende Parameter sind in dieser Studie von Interesse:

2.5.1 Total Vessel Density (TVD)

Die TVD ist der Quotient aus der Länge der Gefäße in mm und der Fläche des dargestellten Bildausschnittes in mm^2 . Die Gefäßdichte wird automatisch von dem Programm ermittelt und für die kleinen, die anderen und alle Gefäße angegeben.

2.5.2 Gefäßoberfläche (Vessel surface)

Sie gibt das Verhältnis der Gefäßoberfläche in mm^2 zu der Gesamtfläche des interessierenden Bildausschnittes, ebenfalls in mm^2 , in Prozent wieder.

2.5.3 Vessel Density Distribution (VDD)

Diese Werte errechnet das Programm selbstständig und sie geben den Anteil der Gefäße mit unterschiedlichem Durchmesser in mm und in % der Gefäßgesamtlänge wieder.

Gemäß der Einstellung ergeben sich so Werte für kleine, mittlere, große und sehr große Gefäße. Für die Auswertung wurden die %-Werte herangezogen.

2.5.4 Quality of Flow

Der Gefäßfluss wird semiquantitativ mit Hilfe der Boerma Quadranten bestimmt. Hierbei wird der Bildschirm durch eine horizontale und eine vertikale Linie in vier gleich große Felder unterteilt. In jedem dieser wird nun vom Untersucher der Fluss in den Gefäßen verschiedener Durchmesser kategorien separat bewertet. Folgende Qualitäten stehen dabei zur Verfügung:

- No flow (0)
- Intermittent flow (1)
- Sluggish flow (2)
- Continuous flow (3)
- Hyperdynamic flow (4)

Hieraus wird der Microvascular Flow Index (MFI) für die kleinen, alle anderen und alle Gefäße berechnet.

2.6 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit der GraphPad Prism 5 Software (GraphPad Software, Inc. La Jolla, San Diego) für Windows durchgeführt.

Zur Ermittlung von arithmetischen Mittelwerten, Konfidenzintervallen und Medianen der verschiedenen Messwerte wurde die Column Statistik herangezogen. Die Entscheidung über eine Normalverteilung fand mit dem Shapiro-Wilk normality Test statt. Da die Daten an einer Studienpopulation zu mehreren Zeitpunkten erhoben wurden, handelt es sich um verbundene Werte. Deshalb wurden für den Vergleich zweier Messzeitpunkte der verbundene t-Test bei Normalverteilung oder der Wilcoxon-Test bei fehlender Gaußschen Verteilung benutzt. Um Veränderungen im Verlauf bei vollständigen Datenreihen zu beurteilen kam der Repeated one-way ANOVA bzw. der Friedman-Test zum Einsatz.

Alle Ergebnisse sind, wenn nicht anders angegeben, als Mittelwert mit 95%-Intervall vermerkt. Bei den Mikrozirkulationsdaten wurde pro Messzeitpunkt aus drei Sequenzen ein Mittelwert gebildet und dieser dann statistisch verwendet. Klinische Daten wurden einerseits direkt zum Messzeitpunkt erfasst und gehen als solche in die statistische Auswertung ein. Andererseits wurden Tages-Daten verwendet, von denen ein Mittelwert für weitere Berechnungen die Grundlage darstellt.

Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ definiert.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

In dem Zeiteitraum von Dezember 2010 bis April 2012 wurden 12 Kinder, die mit NAVA-Beatmung versorgt werden sollten, in die Studie eingeschlossen. Hierunter waren 4 Mädchen und 8 Jungen. Bei einem Mädchen fand trotz Planung keine Umstellung statt. Einer der Jungen wurde nach weniger als 3 Stunden wieder auf die ursprüngliche Beatmung eingestellt. Aus diesen Gründen wurden diese beiden Kinder nachträglich wieder ausgeschlossen. Die für die Studie zugrunde liegende Patientenzahl beträgt deshalb zehn.

Zwei Kinder (1Mädchen/ 1Junge) waren aus Zwillingschwangerschaften, wobei der jeweils andere Zwilling nicht mit NAVA beatmet wurde.

Folgende Tabelle zeigt die klinischen Daten zum Geburtszeitpunkt.

Tabelle 1 : Patientenkollektivdaten zur Geburt n = 10

	Mittelwert [95%KI]
Gestationsalter (SSW.)	27,8 [26,4-29,3]
Geburtsgewicht (g)	1124 [797-1450]
Geburtslänge (cm)	36,2 [33,5-38,9]
Geburtskopfumfang (cm)	25,9 [23,6-28,2]
APGAR 1min	6,5 [5,0-8,0]
2min	6,8 [5,2-8,4]
5min	7,7 [5,3-9,3]
10min	8,3 [6,9-9,7]
Nabelschnur-pH	7,35 [7,29-7,41]
Alter der Mutter (Jahre)	32,7 [29,8-35,6]
Gravida	2,1 [1,1-3,1]
Para	1,8 [0,9-2,7]

Um die pulmonale Ausgangssituation zu verbessern, fand bei 7/10 Kindern eine vollständige pränatale Lungenreifeförderung mittels 2x12 mg Celestan i.m. statt. Bei 3/10 fand aufgrund der Dringlichkeit der Entbindung nur eine Celastangabe statt. 9/10 Kindern erhielten zusätzlich nach Geburt Surfactant. Alle zeigten bei der Geburt ein Atemnotsyndrom, eines wurde mit einer Lungenhypoplasie geboren.

Tabelle 2: Beatmungssituation der einzelnen Kinder; ^V Kind wurde verlegt

Kinder	Intubation (LT.)	Extubation (LT.)	Surfactant (mg/LT)	Tage intubiert	Umstellung auf NAVA _{intubiert} (LT.)	Umstellung auf NAVA _{pharyngeal} (LT.)	Absetzen von NAVA (LT.)	NAVA-Tage (int./phar.)
NAVA1	1.	13.	1x240mg/1.	13	12.	13.	22.	1/8,67
NAVA2	1.	5.	1x240mg/1.	4,5	---	24.	24.	0/0,34
NAVA3	1.	6.	1x120mg/1.	5,5	---	7.	10.	0/2,88
NAVA4	1./14.	8./38.	1x120mg/1. 1x120mg/3.	32,5	36.	39.	38./42. ^V	1,54/4,71
NAVA5	1./3.	1./3.	1x240mg/1. 1x240mg/3.	0,2	---	5.	6. ^V	0/0,75
NAVA7	1.	5.	2x120mg/1.	4,4	---	11.	27. ^V	0/15,88
NAVA8	1.	5.	1x240mg/1.	3,5	---	10.	20.	0/10,13
NAVA10	1./22.	15./36.	1x108mg/1. 1x120mg/1.	28,5	---	36.	65	0/27,75
NAVA11	---	---	---	0	---	36.	43.	0/7,75
NAVA12	1.	1.	1x240mg/1.	3,5	---	34.	45.	0/11,79

Zwei der Kinder (beides Jungen) wurden sowohl intubiert als auch nicht invasiv mit NAVA-Beatmung versorgt. Beide waren vor NAVA-Beginn tracheal im SIMV-Modus beatmet. Einer wurde nach einem NAVA-Tag extubiert und dann pharyngeal mit NAVA-Beatmung weiterbeatmet. Bei dem anderen Jungen wurde nach zwei NAVA-Tagen extubiert und zuerst auf eine druckkontrolliert Beatmung umgestellt, bevor er am nächsten Tag NIV-NAVA bekam.

Bei den pharyngeal mit NAVA beatmeten Frühgeborenen trat folgende Beatmungsformverteilung vor Umstellung auf:

- HFO : 1mal
- Int.-NAVA : 1mal
- DK : 7mal
- Flow-Brille : 1mal

Nach Absetzen der NAVA-Beatmung sah die Verteilung wie folgt aus:

- DK : 5mal
- CPAP : 2mal
- Flow-Brille : 1mal
- Verlegungen : 2mal

Unter NAVA-Beatmung trat kein Air-Leak-Syndrom auf. Hierunter versteht man das Auftreten von einem Pneumothorax oder -perikard oder -mediastinum. Vier der Kinder zeigten auch bei Entlassung noch ein Apnoe-Bradykardie-Syndrom, zwei eine periodische Atmung. Bei einem Kind (NAVA10), das zeitweise mit NAVA beatmet wurde, wurde die Diagnose einer BPD gestellt.

3.2 Einflüsse der NAVA-Beatmung auf die Mikrozirkulation der Haut

Es wurden für 10 Kinder jeweils die besten drei Messungen pro Messzeitpunkt ausgewählt. So ergaben sich 138 Sequenzen für die Auswertung mit der AVA-Software. Nachträglich wurden die Werte eines Jungen (NAVA8) ausgeschlossen, da er im Labor erhöhte CrP-Werte zeigte.

Nachfolgende Tabelle zeigt eine Übersicht über die Messzeitpunkte an den pharyngeal beatmeten NAVA-Kindern.

Tabelle 3: Messzeitpunkte: X: erfolgreiche Messung; fehlende Werte, da: a: zuvor intubiert mit NAVA-Beatmung b: Kind wurde vorzeitig von der NAVA-Beatmung genommen; c: Kind wurde in eine andere Klinik verlegt, d: CRP-Erhöhung Gelb hinterlegtes Kind wurde auf Grund erhöhter CRP-Werte ausgeschlossen. NAVA6/9 wurden wieder wegen nicht durchgeführter Umstellung auf NAVA-Beatmung ausgeschlossen.

Kinder	Vor	Tag1	Tag2	Tag3	Nach
NAVA1	a	X	X	X	X
NAVA2	X	X	b	b	X
NAVA3	X	X	X	X	X
NAVA4	X	X	X	X	d/c
NAVA5	X	X	c	c	c
NAVA7	X	X	c	c	c
NAVA8	X	X	X	X	X
NAVA10	X	X	X	X	X
NAVA11	X	X	X	X	X
NAVA12	X	X	X	X	X

3.2.1 Totale Gefäßdichte (total Vessel density)

Im gesamten Untersuchungszeitraum konnte kein Unterschied zwischen Vormessung, Messungen unter NAVA-Beatmung und Nachmessung gezeigt werden. Hierbei wurde die Gefäßdichte der kleinen (small TVD) und aller Gefäße (all TVD) getrennt mittels t-Test bzw. Wilcoxon-Test untersucht. Zusätzlich wurde der ANOVA-Test bei kompletten Messreihen angewandt. Die erhaltenen Werte sind im Anhang 6.5 Tabellen zu den Messwerten der Mikrozirkulation (S.80) nachzulesen.

3.2.2 Gefäßfläche (Vesselsurface)

Es konnten keine signifikanten Unterschiede bei der Gefäßfläche zwischen Vor-, Nachmessung und NAVA-Tagen (einzeln und gemittelt) festgestellt werden. Bei dem Vergleich Vormessung und Tag2 zeigte sich eine Tendenz zu einer höheren Gefäßfläche unter NAVA-Beatmung (Wilcoxon-Test, $p=0,0625$). Die Einzelwerte sind in Tabelle 7 (Anhang 6.5 Tabellen zu den Messwerten der Mikrozirkulation S.80) aufgeführt.

3.2.3 Verteilung der Gefäßdichte (Vessel density distributions)

Untersucht wurde die Dichteverteilung der kleinen, mittleren und großen Gefäße. Unterschiede zwischen den Messungen konnten nicht gezeigt werden (t-, Wilcoxon-, Friedman-Test). Eine ausführliche Aufstellung der erhaltenen Werte sind in Tabelle 8 (Anhang 6.5 Tabellen zu den Messwerten der Mikrozirkulation S.80) nachzulesen.

3.2.4 Semiquantitativer Blutfluss (Microvascular Flow Index, MFI)

Es wurde der Fluss separat an den kleinen (small MFI), mittleren (med. MFI), großen (large MFI) und an allen Gefäßen (all MFI) zusammen betrachtet. Es konnten keine Abweichungen zwischen den einzelnen Messzeitpunkten erkannt werden. Tabelle 9 mit den entsprechenden Werten ist im Anhang (6.5 Tabellen zu den Messwerten der Mikrozirkulation S.80) zu finden.

3.3 Einflüsse von NAVA-Beatmung auf die klinischen Daten

Die klinischen Daten wurden einmal am Mikrozirkulationsmesszeitpunktes und als 24h-Aktenmittelwert erhoben. Genauer ist in Kapitel 2.1.3 Messzeitpunkte (S.35) sowie in Kapitel 2.2 Studienaspekt NAVA-Beatmung (S.37) nachzulesen. Zur Auswertung wurde der gepaarte t-Test bei Normalverteilung oder des Wilcoxon-Test bei nicht feststellbarer oder fehlender Normalverteilung verwendet. Des Weiteren wurden komplette Datenreihen mittels dem repeated measures one-way ANOVA-Test (bei Normalverteilung) oder dem Friedman-Test (mindestens ein Wertespalte liegt nicht normalverteilt vor) untersucht. Die Ergebnisse am Messzeitpunkt und der 24-Stunden-Mittelwerte stimmen größtenteils überein, so dass im Folgenden nur die Ergebnisse bezogen auf die 24-Stunden-Mittelwerte dargestellt werden, da es sich hier um stabilere Werte handelt.

Eine Übersicht über erhaltene Mittelwerte mit 95%-Konfidenzintervall an den verschiedenen Messtagen ist im Anhang 6.4 klinischen Daten am Messzeitpunkt (S.78) abgebildet. Für die 24-Stunden Mittelwerte findet sich eine entsprechende Übersicht im Anhang 6.6 Tabelle zu den klinischen Daten aus den Tagesmittelungen der Akten (S. 82).

Nachstehende Tabelle gibt einen Überblick über die Tage an denen die klinischen Parameter der Kinder aus den Akten untersucht wurden.

Tabelle 4: X klinische Daten wurden erhoben; a Daten fehlen, da das Kind zuvor intubiert an NAVA war; b/c Kind wurde nach einem/ zwei Tagen von NAVA genommen; d Kind wurde in eine andere Klinik verlegt

	1Woche zuvor	1Tag zuvor	Tag1	Tag2	Tag3	1 vor ex	1 nach ex
NAVA1	X	a	X	X	X	X	X
NAVA2	X	X	X	b	b	b	X
NAVA3	X	X	X	X	c	X	X
NAVA4	X	X	X	X	c	X	X
NAVA5	X	X	X	d	d	d	d
NAVA7	X	X	X	X	X	X	d
NAVA8	X	X	X	X	X	X	X
NAVA10	X	X	X	X	X	X	X
NAVA11	X	X	X	X	X	X	X
NAVA12	X	X	X	X	X	X	X

3.3.1 Allgemeines

8/10 Kindern erhielten zu jedem der Beobachtungstage Coffein (i.v. oder p.o.). Bei NAVA1 wurde erst am ersten NAVA-Beatmungstag mit der Coffein-Therapie begonnen. Bei NAVA7 wurde im Verlauf der NAVA-Beatmung das Coffein abgesetzt. Bezüglich der Kreislaufparameter zeigten sich keine großen Veränderungen durch die Umstellung auf NAVA-Beatmung. Lediglich die Herzfrequenz viel über den Beobachtungszeitraum (Tag vor der Umstellung vs.Tag vor Beendigung bzw. vs NAVAgas.) signifikant ab (paired t-Test, $p=0,0248$ bzw. paired t-Test, $p=0,0943$). Genauer siehe Anhang 6.6 Tabelle zu den klinischen Daten aus den Tagesmittelungen der Akten (S.82) und 6.7 Zusätzliche Graphiken aus den Aktenmittelwerten (S.85).

3.3.2 Respiratorische Parameter

Im Mittel wurde die NAVA-Beatmung an dem 21,4 [11,6-31,1] Lebenstag begonnen und für 9,3 [3,5-15,6] Tage fortgeführt.

3.3.2.1 Edi-Trigger und NAVA-Pegel

Im Edi-Trigger zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein Unterschied. Er wurde bei allen, außer einem Kind, auf 0,5 μV eingestellt. Lediglich bei Kind NAVA3 wurde auf 0,3 μV reduziert.

Der NAVA-Pegel wurde während des Untersuchungszeitraumes herabgesetzt. Signifikante Unterschiede traten auf zwischen Tag1 und Tag2 (paired t-Test, $p=0,0145$), Tag 1 und 3 (paired t-Test, $p=0,0094$), Tag1 und einem Tag vor Ende (paired t-Test, $p=0,0086$), Tag2 und einem Tag vor Ende (paired t-Test, $p=0,0307$), Tag3 und einem Tag vor Ende (paired t-Test, $p=0,0432$), sowie der Mittelung aus den ersten drei Tagen (NAVA₁₂₃) und dem letzten NAVA-Tag (paired t-Test, $p=0,0185$).

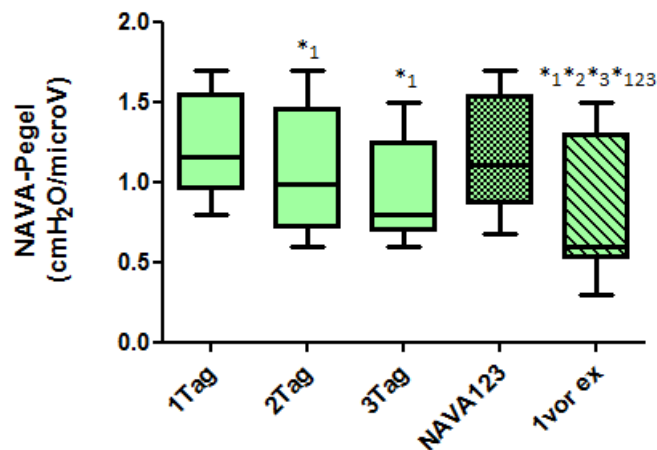


Abbildung 21: Nava-Pegel-Tagesmittelwerte.* markiert signifikante Unterschiede. Die Indexzahl gibt hierbei an im Bezug zu welchem Beobachtungstag. NAVA123 ist die Mittelung der NAVA-Tage1-3

3.3.2.2 Beatmungsdrücke

Bei den inspiratorischen Spitzendrücken war eine signifikante Reduktion zwischen dem Vortag und Tag1 der NAVA-Beatmung (paired t-Test, $p=0,0480$), Tag2 (paired t-Test, $p=0,0490$) und Tag 3 (paired t-Test, $p=0,0407$) zu beobachten. Ebenfalls bei Mittelung der ersten drei bzw. der vier Tage fiel der benötigte PIP in Bezug auf die Vormessung hin ab (paired t-Test, $p_{\text{ges}}=0,0183$). Nicht signifikante Abwärtstrends lassen zwischen Vortag und einem Tag vor sowie einem Tag nach Beendigung der NAVA-Beatmung zeigen (paired t-Test, $p_{\text{vor ex}}=0,0761$ bzw. Wilcoxon-Test, $p_{\text{nach ex}}=0,0625$).

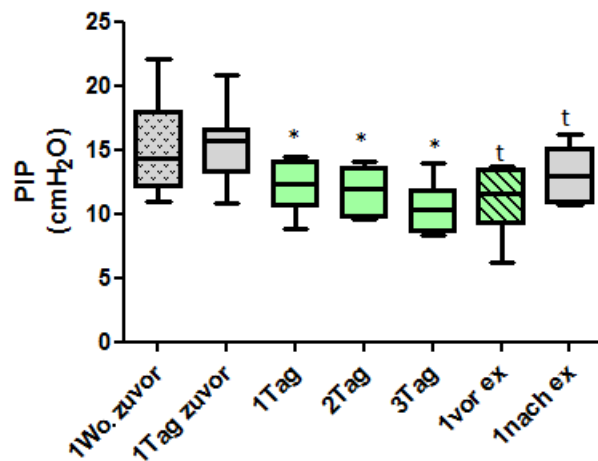


Abbildung 22: Tagesmittel-PIP-Werte im Verlauf. * Signifikanter Unterschied zu „1Tag zuvor“, t Trends im Vergleich „1Tag zuvor“ ohne signifikantem p-Werte.

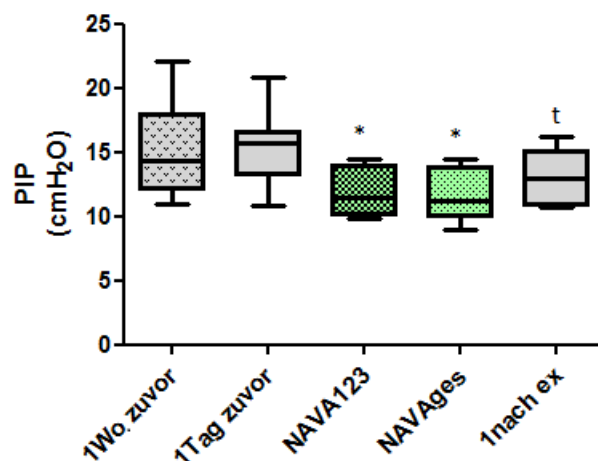


Abbildung 23: Tagesmittel-PIP-Werte. NAVA123 Mittelung aus den Tagesdurchschnittswerten der NAVA-Tage1-3, NAVA ges Mittelung der Mittelwerte der Tage 1-3 und dem Tag vor Beendigung der NAVA-Beatmung. * signifikanter Unterschied zu „1 Tag zuvor“; t Trend in Bezug auf „1 Tag zuvor“.

Der positive endexpiratorische Druck (PEEP) stieg signifikant zwischen dem Tag von einer Woche zuvor und dem Vortag der Umstellung an (paired t-Test; $p=0,0030$). Weitere Veränderungen unter NAVA-Beatmung wurden nicht beobachtet.

Im mittleren alveolaren Druck (MAD) lassen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen. Jedoch zeigen Tendenzen, dass unter NAVA-Beatmung zu niedrigeren Mitteldrücken kommt (NAVA₁₂₃ vs. 1nach ex: Wilcoxon-Test, $p=0,0625$; 1Tag zuvor vs. NAVA ges: paired t-Test, $p=0,0952$; NAVA_{ges} vs. 1nach ex: Wilcoxon-test; $p=0,0625$).

3.3.2.3 Sauerstoffbedarf, Sättigungswerte, Sättigungsabfälle

Im Sauerstoffbedarf gab es bei dem minimal zugeführten Sauerstoff keine signifikanten Unterschiede oder Tendenzen. Bei dem maximal benötigten Sauerstoff hingegen lässt sich eine signifikante Reduktion von dem Vortag auf den ersten NAVA-Tag zeigen (paired t-Test, $p=0,0342$). Zu Tag2, dem Tag vor und dem Tag nach Beendigung der NAVA-Beatmung hin sind absteigende Tendenzen zu vermerken (Wilcoxon-Test $p_2=0,0625$; Paired t-Test: $p_{\text{vor ex}}=0,0723$, $p_{\text{nach ex}}=0,0871$). Bei Mittelung der ersten drei Tage ist ebenfalls eine tendenzielle Reduktion zum Vortag zu beobachten (paired t-Test, Durchschnittswerte $p=0,0738$). Zwischen NAVA₁₂₃ und dem letzten NAVA-Tag zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. Bei Vergleich des Durchschnittes aus allen vier Beobachtungstagen ist die Reduktion im maximalen Sauerstoffbedarf zum Vortag hin signifikant (paired t-Test, $p=0,0306$). Die Betrachtung der vollständigen Datenreihen mittels ANOVA-Test lässt ebenfalls nur auf Tendenzen schließen (Durchschnitt: $p=0,0738$).

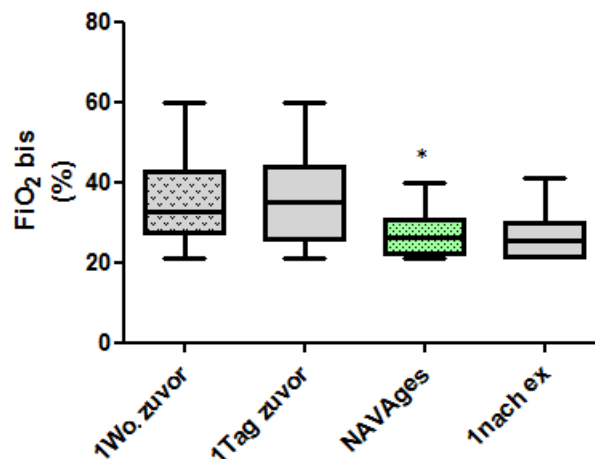


Abbildung 24: Tagesmittelwerte des maximalen Sauerstoffbedarfs. NAVA_{ges} ist der Mittelwert aus den maximalen Bedarf der ersten drei und des letzten NAVA-Tages. *signifikante Reduktion im Vergleich zu der Messung „1Tag zuvor“.

Die Sauerstoffsättigung war an Tag 2 (95,5% [93,7-97,3]) und 3 (96,1% [94,4-97,9]) signifikant besser als am Tag vor NAVA-Beginn (93,7 % [92,2-95,3], paired t-Test, $p_2=0,0207$, $p_3=0,0168$). Zwischen den anderen Einzeltagen lassen sich keine Unterschiede erkennen. Bei Mittelung der ersten drei Tagesmittelwerte ist ebenfalls ein signifikanter Anstieg der Sättigung gegenüber dem Vortag zu vermerken (paired t-Test, $p=0,0348$). Nimmt man den Tag vor Beendigung noch in die Mittelung dazu, ist der Unterschied zum Vortag nicht signifikant. Jedoch ist die Tendenz noch erkennbar (paired t-Test, $p=0,0592$).

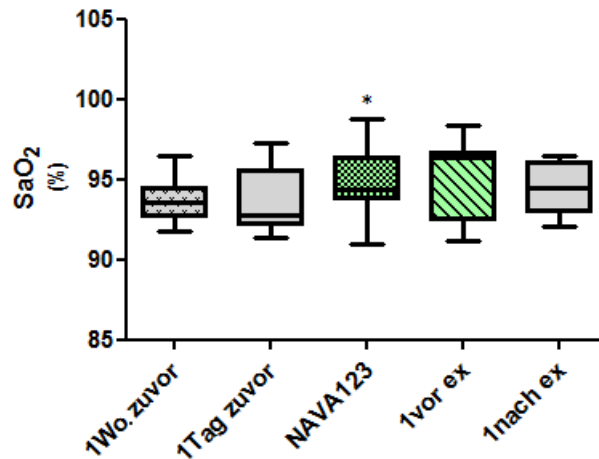


Abbildung 25: Tagessättigungsmittelwerte. * signifikante Sättigungszunahme in Bezug auf den Vortag der Umstellung. NAVA₁₂₃
Mittelung der Durchschnittswerte des Tages1-3 unter NAVA-Beatmung

Die Anzahl der Sättigungsabfälle stiegen zwischen einer Woche vor Beginn der NAVA-Beatmung und dem Vortag signifikant an (paired t-Test, $p = 0,0084$). Zwischen dem Vortag und Tag1, Tag2, Tag vor, Tag nach Beendigung der NAVA-Beatmung fiel die Sättigungsabfallzahl signifikant ab (paired t-Test außer bei Vortag vs. Tag 1, hier Wilcoxon-Test, $p_1 = 0,0091$, $p_2 = 0,0008$, $p_{\text{vor ex}} = 0,0129$, $p_{\text{nach ex}} = 0,0050$). Zu Tag 3 ist nur eine Abwärtstendenz zu beobachten (Wilcoxon-Test, $p = 0,0625$). Auch bei Mittelung der ersten drei NAVA-Tage ist die Reduktion der Abfallhäufigkeit signifikant gegenüber dem Tag vor der Umstellung (paired t-Test, $p = 0,0010$). Zwischen dem Tag vor Beendigung und dem danach ist kein Unterschied erkennbar. Bei Mittelung aller NAVA-Beobachtungstage ist ebenfalls eine signifikante Reduktion zum Vortag hin zu erkennen (paired t-Test, $p = 0,0007$). Es zeigt sich hier eine Tendenz zu erneutem Anstieg nach Beendigung von NAVA (paired t-Test, $p = 0,0813$). Auch der Friedman-Test an vollständigen Messreihen ergibt ein signifikantes Ergebnis ($p = 0,0007$). Unterschiede zeigen sich hier in der Anzahl zwischen der Vorwoche und dem Vortag (Zunahme) und dem Vortag und NAVA_{ges} (Abnahme) (Dunn's Multiple Comparison Test $p < 0.05$).

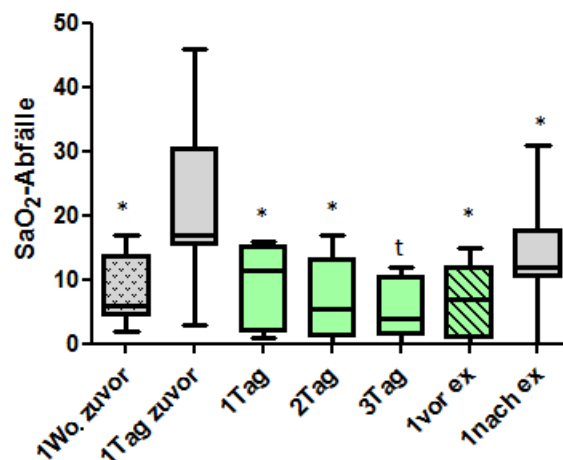


Abbildung 26: Tagesmittelwerte der Anzahl der Sättigungsabfälle. * markiert signifikante Unterschiede und t Tendenzen zu „1Tag zuvor“.

Das Minimum dieser Sättigungsabfälle stieg dabei vom Vortag auf den Tag1 signifikant an (paired t-Test, $p=0,0352$). Zwischen den anderen Einzelbeobachtungstagen waren keine signifikanten Unterschiede oder Trends erkennbar. Mittelt man die ersten drei NAVA-Tage so zeigt sich hier eine Tendenz zu höheren Sättigungsabfallwerten im Vergleich zu dem Vortag (paired t-Test, $p=0,0627$). Bei der Mittelung aller vier Beobachtungstage ist eine signifikante Zunahme des Minimumwertes des Sättigungsabfalls im Vergleich zum Vortag zu beobachten (paired t-Test, $p=0,0376$).

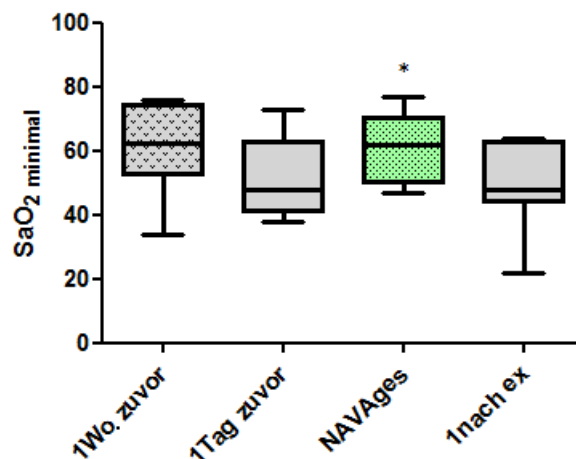


Abbildung 27: Mittelwerte des minimalen Sättigungsabfallwertes pro Tag. NAVA_{ges} gemittelte Werte für alle vier NAVA-Beobachtungstage. * signifikanter Unterschied zu „1Tag zuvor“.

Bei Untersuchung der Apnoeanzahl pro Tag ergaben sich keine signifikanten Unterschiede oder Trends.

3.3.3 Blutgasanalyse

Die Blutgasanalysen wurden alle aus Routinegründen entnommen. In die Werteberechnung gingen nur venöse oder kapillare Proben ein. Arterielle Werte wurden ausgeschlossen.

Der pH-Wert stieg zwischen Vormessung und NAVA Tag1 signifikant an (paired t-Test, $p=0,022$). Zwischen den anderen Einzeluntersuchungstagen war kein signifikanter Unterschied oder Trend zu beobachten. Beim Zusammenfassen der ersten drei NAVA-Tage bzw. aller vier Beobachtungstage lässt sich ebenfalls ein signifikant höherer pH-Wert unter NAVA-Beatmung feststellen (paired t-Test, $p_{123}=0,0212$, $p_{ges}=0,0204$). Die weiteren Untersuchungen mit diesen Mittelungen ergaben keine Auffälligkeiten.

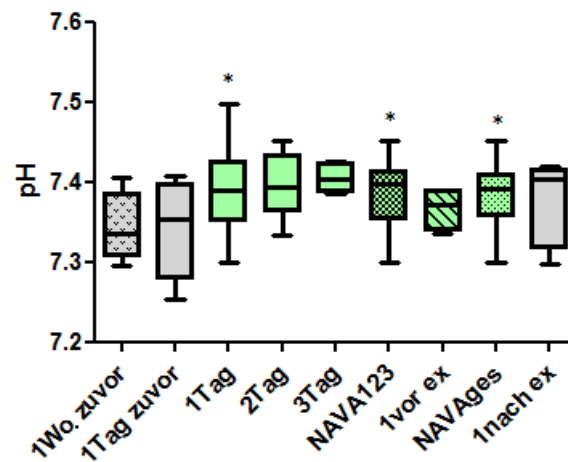


Abbildung 28: pH-Tagesmittelwerte. NAVA₁₂₃ bzw. NAVA_{ges} ist die Mittelung aus Tag1-3 bzw. allen vier NAVA-Einzeltagen.

*signifikante Unterschied zu „1Tag zuvor“.

Bei den weiteren untersuchten BGA-Werten wie pCO₂-Werten pO₂, Bikarbonat und Laktat zeigen sich keine Auffälligkeiten.

4. Diskussion

Ziel dieser prospektiven Beobachtungsstudie ist es den Einfluss der NAVA-Beatmung auf die klinischen und mikrozirkulatorischen Parameter von Frühgeborenen zu erfassen.

Hierfür wurden die Mikrozirkulation der Frühgeborenen an definierten Tagen mit Hilfe des MicroScan-System untersucht und gleichzeitig die klinischen Parameter dokumentiert. Um einen besseren Eindruck von dem klinischen Befinden zu bekommen wurden retrospektiv Tagesmittel aus Werte der Patientenakten gebildet.

Mikrozirkulatorische Veränderungen unter NAVA-Beatmung im Vergleich zu Vor- und Nachmessung konnten nicht gezeigt werden.

In den klinischen Werten zeigte sich vor allem im Bereich der Atmung eine Verbesserung unter NAVA - Beatmung. So konnte mit niedrigeren Drücken beatmet werden, bei gleichzeitiger Reduktion der Sauerstoffzufuhr, verbesserter Sättigung und weniger Sättigungsabfällen.

Im nachstehenden Teil werden nun Studiendesign, Methoden und Ergebnisse kritisch diskutiert.

4.1 Das Studiendesign

Als Studientyp wurde für den Mikrozirkulationsteil und die zugehörigen klinischen Werte die prospektive Beobachtungsstudie ausgewählt. Die Messzeitpunkte wurden im Vorhinein festgelegt. Die Messungen immer durch die gleiche Person ausgeführt. Dieselbe, nun gegen die Patienten verblindete, Person führte auch die Auswertung aus.

Um die Auswirkung auf die Veränderung der klinischen Werte genauer zu untersuchen, wurden retrospektiv die Patientenakten der entsprechenden Kinder ausgewertet.

Problematisch sind folgende Umstände zu bewerten:

Trotz des langen Untersuchungszeitraums von 16,5 Monaten, wurden in dieser Zeit nur 12 Kinder ernsthaft für die NAVA-Beatmung in Erwägung gezogen. Hiervon konnten für die Berechnungen nur 10 Kinder bei den klinischen Werte und nur 9 bei dem Mikrozirkulationsteil verwendet werden. Wegen dieser kleinen Zahl ist die Power der Studie gering. Somit können etwaige Unterschiede eventuell nicht erkannt werden.

Die Umstellung der Kinder wurde teilweise sehr kurzfristig geplant bzw. noch etwas herausgeschoben, so dass die Vormessung nicht immer 24 Stunden vor der ersten Messung unter NAVA-Beatmung stattgefunden hat. Ebenfalls kam die Benachrichtigung von dem Absetzen der NAVA-Behandlung manchmal verspätet, so ergab sich eine geringe Variabilität, deren Einfluss auf die Messergebnisse nicht abschätzbar ist.

Dadurch, dass es nur eine SERVO-i Beatmungsplattform zur Verfügung stand, wurden teilweise Frühgeborene vor dem dritten Tag von der NAVA-Beatmung genommen, weil nach ärztlicher Beratung ein anderes Kind mehr von NAVA profitieren konnte. Des Weiteren kam es zu Verlegungen von NAVA-beatmeten Kindern in andere Kliniken. Diese Umstände führten dazu, dass nicht alle geplanten Messzeitpunkte bei allen Kindern durchgeführt werden konnten. Die daraus resultierenden

lückenhaften Datenreihen wurden trotzdem mit in die Berechnung aufgenommen, da das Fehlen zufällig war und nicht aus einem Fehlschlagen der NAVA-Methode herrührte.

Durch unterschiedliche NAVA-Beatmungszeiträume ist die Streubreite am Absetzungstag größer und Veränderungen aufgrund von Reifungsprozessen können nicht ausgeschlossen werden.

Auch ist der Einfluss von verschiedenen Gestationsaltern zum Messzeitpunkt auf die Mikrozirkulation nicht abschätzbar.

4.2 Methoden

4.2.1 Sidestream Dark Field-Imaging Technik

Im Rahmen dieser Studie wurde für die Messung der Mikrozirkulation die SDF-Methode gewählt. Sie stellt eine Verbesserung der OPS-Methode dar. Die OPS-Bildgebung wurde gegen den Goldstandard die Kapillarmikroskopie in mehreren Studien erfolgreich validiert. [78, 87] Genzel–Boroviczény et al. konnten zeigen, dass bei reifen und zu früh Geborenen hiermit eine sichere, leicht durchzuführende und verlässliche Mikrozirkulationsmessung möglich ist. [75, 88] Die an OPS validierte SDF-Methode zeigt Vorteile in der Kontrastierung der Venen und Kapillaren und wegen der stroboskopischen Lichtillumination eine reduzierte Artefaktanfälligkeit. [76] Somit scheint sie für den Einsatz bei den zarten Frühgeborenen geeigneter.

Trotz dieser Fortschritte darf die weiterhin bestehende Artefaktanfälligkeit nicht vergessen werden. Um möglichst gute Sequenzen zu erhalten, muss laut einem Consensus um De Backer von 2006 auf folgende 5 Schlüsselpunkte bei sublingualer Messung geachtet werden: [89]

1. Mindestens drei verschiedene Bildausschnitte des darzustellenden Organs, besser sind fünf;
2. Vermeiden von Druckartefakten;
3. Minderung bzw. Beseitigung von Sekretion;
4. Adäquater Fokus und Kontrast;
5. Aufnahme mit hoher Qualität;

Auf diese Punkte wurde im Speziellen bei den Messungen geachtet.

Ebenfalls wurde der rechte Arm ausgewählt, um Auswirkungen eines offenen Ductus arteriosus Botalli auf die Mikrozirkulation zu vermeiden. [85]

4.2.2 Auswertung der Mikrozirkulation

Die Auswertung wurde mit der AVA 3.0 - Software, einem Nachfolgeprogramm von MAS Analysis, der MicroScan Medical Firma aus Amsterdam durchgeführt. Vorteilhaft sind die Möglichkeit zur Bildstabilisierung und die der automatischen Berechnung sowie Darstellung der Konsensusparameter des Beschlusses um De Backer. Hierbei wurde festgelegt, dass ein Index für die Gefäßdicke sowie je eine Parameter für Durchblutung und Heterogenität notwendig sind um die Mikrozirkulationssituation effektiv zu beschreiben. [89]

Um eine bestmögliche Bildqualität zu bekommen, wurden aus den Aufnahmen die besten drei pro Kind und Messzeitpunkt nach einer Bewertungsskala des MicroScan - Teams ausgewählt. Hierbei werden folgende sechs Kriterien herangezogen: die Ausleuchtung, die Dauer der Aufnahme, die Fokussierung, der Inhalt des Bildausschnittes, die Stabilität der Aufnahme und das Auftreten von Druckartefakten. Jeder Punkt kann, je nach Qualität, mit 0 (exzellent), 1 (nicht wünschenswert aber brauchbar), 2 (unbrauchbar) bewertet werden. Bekommt nur eines der Kriterien eine 2, so ist das Bild aus der Auswertung zu nehmen. [90] Die so ausgewählten Bilder gingen dann verblindet in die Analyse ein, um eine unvoreingenommene Bewertung zu gewährleisten.

Ebenfalls fanden die Auswertungen der Sequenzen in einem zusammenhängenden Zeitintervall durch eine Person statt, um Veränderungen in der subjektiven Flussbewertung zu vermeiden. Boerma und sein Team konnten zeigen, dass die Reproduzierbarkeit dieser Bewertung gut ist (Übereinstimmung bei einem Untersucher: 85%). [89]

Um einen Vergleich zwischen verschiedenen Studien zu gewährleisten, sollten folgende Parameter untersucht werden: totale und durchblutete Gefäßdichte (TVD, PVD), ein Durchblutungsindex (MFI oder proportional perfused Vessels (PPV)) und ein Heterogenitätsindex. [89] Für diese Studie wurden Vergleiche der Gefäßdichte (small und all TVD), der Gefäßfläche (vessel surface), der prozentualen Gefäßverteilung und des Mittleren Flussindex (MFI) vorgenommen. So wurde aus jeder der empfohlenen Großgruppen mindestens ein aussagekräftiger Parameter untersucht. Auf die Bestimmung der PVD/PPV-Werte wurde verzichtet, um eine einfache und somit klinisch praktikable Auswertung zu gewährleisten. Pro Bild kam so eine Bearbeitungszeit von 15 - 20 Minuten zustande.

Um subjektive Einwirkungen auf die automatische Berechnung der Gefäßdichte zu reduzieren und so die Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Studien zu ermöglichen, wurden keine nicht vom Programm gefundenen Gefäße ergänzt, auch wenn offensichtlich Gefäße nicht erkannt worden sind und nur grobe Verwechslungen mit Haaren korrigiert.

4.2.3 Erhebung der Vital-Beatmungsparameter zum Messzeitpunkt

Zu erwähnen ist hierbei, dass es sich bei den Daten, die an den Messzeitpunkten erhoben worden sind, jeweils nur um Einzelwerte also um Momentaufnahmen handelt. So ist eine gewisse Anfälligkeit für Fehleinschätzungen gegeben.

4.2.4 Auswertung der Patientenakten

Bei den Auswertungen der Akten muss berücksichtigt werden, dass die Daten von unterschiedlichen Mitgliedern des Pflegepersonals erfasst wurden. So kann es trotz gleicher Schulung zu unterschiedlich ausführlicher Dokumentation kommen. Dies kann zu Verzerrungen führen. Durch Mittelung mehrerer Schichten wurde versucht diesen Einfluss zu minimieren.

Auch waren bei den unterschiedlichen Beatmungsformen nicht immer dieselben Parameter zu entnehmen, so dass manche Werte (t_{insp} , $t_{\text{insp}}/t_{\text{ges}}$) nachträglich wieder aus der Untersuchung ausgeschlossen worden sind.

In die Analyse wurde der Wert NAVA_{ges} eingeführt. Er stellt eine Mittelung der ersten drei NAVA-Tagesmittelwerte und des letzten NAVA-Tages dar. Hierbei ist anzumerken, dass so ein größeres Gewicht auf die ersten drei Tage gelegt wird. Etwaige Veränderungen zum Ende der Beobachtungszeit haben so einen geringeren Einfluss. Um dies auszugleichen, wurden auch die Tage einzeln miteinander verglichen.

4.3 Einflüsse von den verschiedenen Beatmungsformen auf die Mikrozirkulation der Haut

In den letzten Jahren wurde das Augenmerk immer mehr auf die Mikrozirkulation gelegt. Ursächlich hierfür ist die Erkenntnis, dass Veränderungen in ihr eher bestimmend sind für schwere akute und chronische Erkrankungen. [73]

De Backer et al. zeigten, dass es bei schwerer Sepsis bzw. septischem Schock zu frühen mikrozirkulatorischen Veränderungen kommt. Typisch ist eine verminderte Kapillardichte. Tritt zusätzlich eine Heterogenität in der Durchblutung der kleinsten Gefäße auf, spiegelt dies eine besonders ungünstige Situation wieder. Die Veränderungen lassen einen besseren Rückschluss auf das Outcome zu, als mancher klinischer Parameter wie kardialer Output, Blutdruck etc. So sind sie besonders ausgeprägt bei Patienten, die ihre Krankheit nicht überleben und werden als Teilursache für das Multiorganversagen angesehen. Bei gutem Therapieansprechen hingegen, kommt es zu einer schnellen Verbesserung der Mikrozirkulation. [64]

Neben diesen akuten Veränderungen, spielen auch chronische Abweichungen eine erhebliche Rolle. Gerade ehemalige Frühgeborenen sind hiervon betroffen. Das Risiko für sie später an Hypertonie, Diabetes mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen zu leiden, ist erhöht. Als Ursache hierfür werden Pathologien in den kleinsten Gefäßen gesehen. Vor allem die Abnahme der Kapillardichte scheint eine essentielle Rolle zu spielen. Diese ist zum Zeitpunkt der Geburt noch nicht vorhanden. Hier ist sie eher erhöht, weshalb postpartale Einflussfaktoren eine ausschlaggebendere Rolle spielen dürften. [68, 69] Auch bei der bronchopulmonalen Dysplasie werden Mikrozirkulationsalterationen als ursächliche Teilkomponente gesehen. [91] Felice et al. konnten zeigen, dass bei Kindern, die eine BPD entwickeln schon am ersten Lebenstag mikrozirkulatorische Abnormitäten in der oralen Mukosa zu beobachten sind. So war die Gefäßdichte reduziert, die Komplexität der Gefäße aber erhöht. [92] In der Lunge lassen sich ebenfalls Veränderungen erkennen. Das Volumen des luftaustauschenden Parenchyms ist erhöht, die Gefäße proliferieren. Jedoch bleiben die Lungenstruktur und die Gefäßarchitektur unreif und einfach. [91] Als mitauslösender Faktor gilt die mechanische Beatmung mit Sauerstoff.

Daraus ergibt sich die Frage, in wie weit unterschiedliche Beatmungsformen allein schon eine nachweisbare Veränderung in der Mikrozirkulation verschiedener Organe bewirken? Zumal komplexe Interaktionen mit der Makrozirkulation bekannt sind. So kann es unter mechanischer Beatmung mit PEEP wegen vermindertem venösen Rückfluss und erhöhter rechtsventrikulärer Nachlast zu einem Rückgang des kardialen Outputs kommen. [93]

In den meisten Studien war die Mikrozirkulation der Bauchorgane Gegenstand des Interesses. Im Splanchnikusgebiet zeigte sich unter mechanischer Beatmung durch den erhöhten abdominalen Druck ein reduzierter mikrovaskulärer Flow Index (MFI), sowie eine herabgesetzte Sauerstoffsättigung. [94] Des Weiteren konnten Veränderungen des Rollens, der Adhäsion und der Migration von Leukozyten in den mesenterialen Gefäßen bei positiver Druckbeatmung gezeigt

werden. Bei zunehmendem Druck stiegen diese drei Phänomene an. Daraus ergibt sich eine erhöhte Gefahr für Darmnekrosen. [95]

All diesen Verfahren ist ein invasives Vorgehen gemeinsam. Gibt es auch nichtinvasive Möglichkeiten?

Die Haut ist hierfür ein günstiges Organ. Sie ist leicht erreichbar und bei Frühgeborenen noch so dünn, dass viele Messorte vorstellbar sind. Ebenfalls stellt sie bei dieser Patientengruppe ein Schockorgan dar, dessen Durchblutung zugunsten von wichtigeren Organen reduziert wird. [83]

Aufgrund dessen wurde in der Studie dieser Arbeit die Hautdurchblutung unter konventioneller und NAVA-Beatmung genauer untersucht.

Es konnten weder in der TVD, noch in der Gefäßoberfläche, noch in der prozentualen Verteilung der Gefäße (VDD), noch dem Fluss (MFI) Unterschiede gefunden werden. Für alle Parameter gilt jedoch, dass die Fallzahl gering war und es somit möglich ist, dass vorliegende Unterschiede nicht erkannt wurden.

Die totale Gefäßdichte (TVD) ist hier der funktionellen (FVD) gleichzusetzen, da mit der AVA-Software nur diejenigen Gefäße erfasst werden, die auch zur Gewebeversorgung beitragen. Hierbei handelt es sich um einen wichtigen Parameter, der Veränderungen in vielen Erkrankungen, wie der Sepsis, der BPD, zeigt. Theoretisch hätte man hier Veränderungen erwarten können. Beatmungsdruckveränderungen, wie sie in dieser Studie gezeigt wurden, führen zu Druckveränderungen im Thorax. Sinkt der intrathorakale Druck nun aufgrund von reduzierten Beatmungsspitzen drücken, begünstigt dies den venösen Rückfluss zum Herzen und reduziert den Widerstand gegen den der rechte Ventrikel auswerfen muss. Dadurch wird der kardiale Auswurf verbessert und die Peripherie besser durchblutet. [93, 94, 96] Dies wiederum könnte zu einer effektiveren Mikrozirkulation mit erhöhter FVD beitragen. Dass eine Zunahme der FVD unter NAVA-Beatmung nicht zu vermerken war, kann verschiedene Ursachen haben. So muss sich eine Veränderung in den Beatmungsdrücken nicht unbedingt auf den Druck im Thorax übertragen. Des Weiteren gibt es auch noch andere Faktoren die die FVD beeinflussen können. So konnten Genzel-Boroviczeny et al. zeigen, dass im ersten Lebensmonat die FVD bei Frühgeborenen signifikant sinkt. [88] Dieser gegenläufige Effekt könnte eine Verbesserung durch die NAVA-Beatmung verdecken. Ebenso können hämatologische Veränderungen Einfluss auf die Gefäßdichte haben. So steigt nach Bluttransfusionen mit steigendem Hämatokrit die funktionelle Gefäßdichte an. [97] Auch erhielten während dieses Untersuchungsraumes einige der Kinder Transfusionen, signifikanten Hämatokritveränderungen traten jedoch nicht auf. Ein Einfluss auf die Mikrozirkulation kann trotzdem nicht ausgeschlossen werden. Eine Veränderung in Körper- und Inkubator temperatur, sowie in der Inkubatorfeuchtigkeit führt auch zu Mikrozirkulationsbeeinflussungen. [82] Es traten jedoch hier keine Abweichungen zwischen Vor-, Nach- und NAVA-Messungen auf, weshalb dies hier keine Rolle spielen dürfte.

Die einzige Studie die sich ebenfalls mit der Beeinflussung der Durchblutung der Körperoberfläche durch die mechanische Beatmung beschäftigt hat, benutzt nur den Mikrovaskulären Flow Index (MFI) zur Bewertung. Hierbei wurden an 46 Intensivpatienten sublinguale Messungen vorgenommen, wobei 26 beatmet waren und 20 spontan atmeten. Ergebnis war, dass obwohl die beatmeten Patienten mehr Komorbiditäten hatten und schwerer erkrankt waren, es keine zu diesem Zeitpunkt detektierbaren Flussveränderungen gab. Laut Autoren bleibt jedoch die Antwort auf die Frage nach Veränderungen abhängig vom Druckniveau offen. [94]

Dieser Frage wurde nun in der Studie, die Gegenstand dieser Arbeit ist, nachgegangen. Es konnten jedoch auch keine Veränderungen erkannt werden. Grund dafür könnte sein, dass die Druckdifferenzen zwischen NAVA- Vor- und Nachbeatmung zu gering sind, um die Zirkulation zu beeinflussen. Auch andere Faktoren beeinflussen den Fluss der Blutzellen und können Effekte verbergen. Einflussgrößen sind Infektionen, der Hämatokrit, sowie das Geschlecht. Infektionen führen bei Frühgeborenen schon vor einem CRP-Anstieg zu Veränderungen in der Durchblutung der Endstrombahn. Es zeigt sich hier ein Trend zu einer reduzierten Geschwindigkeit der roten Blutzellen (RBCvelocity). [83] Die Beziehung zwischen dem Hkt und der RBCvelocity ist invers. Es konnte gezeigt werden, dass die Flussgeschwindigkeit in den ersten fünf Lebenstagen von Frühgeborenen signifikant stieg, wohingegen der Hämatokrit fiel. [75] Auswirkungen des Hämokrits zu späteren Zeitpunkten können deshalb nicht ausgeschlossen werden. In dieser Studie traten jedoch keine signifikanten Unterschiede in hämatologischen Parametern auf, somit ist ein Einfluss auf die gemessene Flussqualität auszuschließen. Stark et al. gelang es zum ersten Mal zu zeigen, dass auch das Geschlecht von sehr frühen Frühgeborenen in der frühen Postnatal-Periode Auswirkungen auf den Fluss hat. So war der basale Fluss von Jungen, die zwischen der 24.- 28. SSW geboren wurden, in den ersten 3 Tagen signifikant erhöht im Vergleich zu Mädchen und männlichen Frühgeborenen, die nach der 28. SSW auf die Welt kamen. [98] Über weitere geschlechtsspezifischen Unterschiede/Veränderungen gibt es keine Untersuchungen, weshalb sie aber nicht ausgeschlossen werden können.

4.4 Veränderungen in den klinischen Parametern unter NAVA-Beatmung

Da im Großen und Ganzen die Ergebnisse der klinischen Parameter an den Messzeitpunkten und bei der Tagesmittelung der dokumentierten Aktenwerte identisch sind und im Allgemeinen 24 Stundenmittelwerte eine größere Aussagekraft haben, werden diese Ergebnisse diskutiert. Im Anschluss wird kurz auf die seltenen Abweichung eingegangen.

4.4.1 Kreislaufparameter

Bei der Aktenauswertung ergaben sich keine Auffälligkeiten für den mittleren arteriellen, systolischen und diastolischen Blutdruck. Auch die minimalen Werte der Bradykardien weisen keine Unterschiede auf.

Die Herzfrequenz sank jedoch zwischen dem Tag vor NAVA-Beginn und dem Tag vor Beendigung signifikant ab. Dieser Abfall ist zum Tag nach Beendigung nur noch als Tendenz zu beobachten. Beim Vergleich des Tages vor und nach NAVA-Beendigung ist eine Aufwärtstendenz zu erkennen. Eine Tendenz zu niedrigerer Herzfrequenz ist bei der Mittelung der ersten drei Tage erkennbar, die bei der Miteinschließung des letzten NAVA-Tages signifikant wird. Daraus lässt sich erkennen, dass unter NAVA die Frequenz, zwar nicht sofort signifikant, sank und auch nach Beendigung die Frequenzen tendenziell niedriger waren, jedoch im Vergleich zu den Werten unter NAVA wieder erhöht.

Ist ein Kind gestresst führt dies zu einer gesteigerten Herzfrequenz durch die Aktivierung des Sympathikus. Dieser Stress kann vielfältiger Natur sein, ein Grund hierfür kann eine asynchrone Beatmung sein. Wird unter NAVA-Beatmung die Synchronität verbessert, führt dies zu mehr Komfort bei den Frühgeborenen, die Herzfrequenz sinkt.

Inwieweit die NAVA-Beatmung die Zufriedenheit verbessert, war Gegenstand einiger Studien. De la Oliva et al. verglichen die Werte der COMFORT-Skala unter NAVA- und PSV-Beatmung. Diese Skala wird benutzt, um auf pädiatrischen Intensivstationen das Befinden zu quantifizieren und gegebenenfalls die Sedierung oder Schmerzmedikation anzupassen. Aufmerksamkeit, Ruhe/Unruhe, Atmung (beatmet oder spontan), Bewegung, Muskeltonus und Gesichtsspannung gehen in diesen Score ein. In der erwähnten Studie blieb die Sedation konstant, jedoch waren die COMFORT-Skalawerte unterschiedlich. Sie sanken unter NAVA-Beatmung signifikant ab. Je niedriger die Zahlenwerte, desto tiefer ist das Sedierungslevel. Da aber die zugeführte Menge an Sedativa konstant war, zeigt dies, dass die Störfaktoren, die ein „Erwecken“ des Patienten bewirken, reduziert wurden. Als einziges kommt hier das verminderte Kämpfen gegen den Respirator unter NAVA-Beatmung in Betracht. [54]

Gerade bei Frühchen, die meistens schlafen, hat einer Veränderung in der Schlafarchitektur einen großen Einfluss auf deren Wohlbefinden. Delisle et al. konnten zeigen, dass sich die Schlafqualität unter NAVA deutlich verbessert. Der REM-Anteil war normal und Unterbrechungen deutlich weniger im Vergleich zum PVC-Modus. [55] Dies konnte eine Erklärung für die Reduktion der Herzfrequenz sein.

Auch in Betracht kommt, dass die Kinder sich langsam an die neue Umgebung gewöhnt haben und so ruhiger wurden, sowie Reifungsprozesse. Wahrscheinlich liegt eine Mischung aus allem vor.

4.4.2 Respiratorische Parameter

In Studien mit Tieren und Menschen konnten bei der NAVA-Beatmung teilweise erhebliche Verbesserungen im Vergleich zu konservativer Beatmung gezeigt werden. Hauptursache hierfür ist das frühere Abgreifen der Information, die proportionale Unterstützung und somit verbesserte Synchronität, sowohl zeitlich als auch im Maß der Unterstützung. Der Respirator wird sozusagen durch das Atemzentrum des Patienten gesteuert. [16, 24, 42, 46, 54]

In dieser Studie fiel auf, dass es zu einer signifikanten Reduktion der NAVA-Pegel im Laufe der Zeit kam. Hieraus kann man ersehen, dass sich die respiratorische Leistung der Kinder schnell verbessert hat. Die Ursache hierfür mag das Training des Zwerchfells durch die NAVA-Beatmung sein. Wie schon in Kapitel 1.2.5 Mögliche und erwiesene Vorteile der NAVA-Beatmung (S. 21) beschrieben, kommt es bereits nach kurzer Zeit unter kontrollierter Beatmung, aber auch bei konventioneller, unterstützender Beatmung, jedoch in geringerem Maße, zu einer Atrophie des Zwerchfells. Der so geschwächte Muskel ist noch weniger in der Lage seine Aufgabe wieder zu übernehmen. [52, 53] Dadurch, dass bei der NAVA-Beatmung synchron zum Zwerchfell unterstützt wird, wird es nicht übergangen, sondern benutzt und somit trainiert. Dieses ermöglicht den Kindern mit der Zeit einen größeren Teil der Atemarbeit selbst zu übernehmen, wodurch es möglich ist die Unterstützung schrittweise zu minimieren.

Berichte über die Reduktion des Pegels im Rahmen von anderen Studien liegen bis heute nicht vor, da meist nur über sehr kurze Zeiträume berichtet wird und hier der Pegel konstant gehalten wurde, um eine bessere Vergleichbarkeit zu erhalten.

Die Reduktion des Spitzendrucks war neben den punktuellen Einblicken am Messzeitpunkt ebenfalls bei der Auswertung der 24h-Daten darstellbar. Hier war die Reduktion zum Vortag an jedem der ersten drei NAVA-Tage signifikant, ebenso wie die Abnahme bei Mittelung dieser Tage bzw. aller vier Tage.

Somit konnte hier zum ersten Mal gezeigt werden, dass die Spitzendruckreduktion nicht nur ein kurzfristiger Effekt ist, wie viele andere Kurzzeitstudien, vom Tierexperiment bis hin zur Studie am Patienten, zeigen konnten [24, 41, 42, 45, 47, 50, 51], sondern von andauernder Natur ist. Die längste NAVA-Beatmungszeit (NAVA10) betrug 27 Tage und bis zum Schluss waren niedrigere Spitzenrücke zu vermerken, die sogar am Ende noch etwas fielen.

Die Spitzendruckreduktion zeigt, dass bei synchroner Beatmung viel weniger Druck benötigt wird, als gewöhnlich angenommen. Dies könnte zu einem Überdenken der bisherigen Standards führen. Gerade bei den Frühgeborenen ist es wichtig, möglichst schonend zu beatmen, denn es ist bekannt, dass u.a. zu hohe Spitzendrücke das Risiko für Lungenschäden deutlich erhöhen. [22]

In der Zeit unter NAVA-Beatmung gab es keine Veränderungen in den PEEP-Werten. So können Einflüsse hierdurch auf das Atemzentrum ausgeschlossen werden. Passath et al. zeigten nämlich,

dass bei Beatmung mit optimalem NAVA-Level eine Reduktion des PEEPs zu einem Anstieg des Edi-Signals und des Druckes über dem PEEP führt. Über Feedbackmechanismen versucht der Körper hierdurch sein Atemmuster über eine große Spannweite an PEEPs konstant zu halten. Dadurch ändert sich jedoch der Grad der Zwerchfellentlastung und deshalb schlussfolgern die Autoren, dass man eine Anpassung im Pegel durchführen sollte, wenn es zu PEEP-Veränderungen gekommen ist, man aber die Entlastung des Zwerchfells konstant halten will. [44]

Im mittleren alveolären Druck ergab sich bei den Aktendaten nur eine absteigende Tendenz zwischen Vortag und Mittelung aller vier dokumentierten NAVA-Tage ($NAVA_{ges}$), sowie Tendenzen zu erhöhten Werten am Tag danach im Vergleich zu $NAVA_{ges}$. Dies spiegelt Ergebnisse anderer Studien pädiatrischer und neonataler Intensivstationen wieder, die ebenfalls eine nicht signifikante Abnahme der MAD- Werte unter NAVA-Beatmung fanden. Der Untersuchungszeitraum war jedoch viel kürzer (maximal 30min). [24, 42] Aber auch in längeren Beobachtungsperioden, wie in dieser Studie, lassen sich diese Tendenzen noch zeigen. Inwieweit dies zusammen mit der Reduktion der inspiratorischen Spitzendrücke einen positiven Einfluss auf die Verhinderung von Ventilator-assoziierte Lungenschäden hat, müssen weitere umfangreichere Studien mit längerem Follow up zeigen.

Ebenfalls positiv zu vermerken ist, dass unter NAVA-Beatmung der Wert der maximal benötigten Sauerstoffzufuhr sank. Dies war signifikant von dem Vortag auf Tag1 sowie zwischen Vortag und der Mittelung der vier NAVA-Beobachtungstage. Tendenzen zu einem verminderten Bedarf zeigten sich zwischen Vortag und Tag2, dem Tag vor und nach Beendigung der NAVA-Beatmung. Betrachtet man die Werte des letzten NAVA-Tages und die des ersten Tages danach ist der Mittelwert von letzterem höher, jedoch ist kein Trend nachweisbar. Ursächlich für die fehlende Signifikanz kann die von Anfang an niedrige Patientenzahl sein, die auch im Laufe der NAVA-Zeit noch reduziert wurde, da Kinder verlegt wurden bzw. nicht komplette drei Tage mit NAVA beatmet waren.

Trotzdem kann man sagen, dass unter NAVA der Sauerstoffbedarf geringer war. Dies wurde auch in anderen Studien belegen. Eine Studie an Kindern mit weniger als 1500g untersuchte den Unterschied zwischen SIMV-PC- und NAVA-Beatmung. Hier war nach einer NAVA-Beatmungszeit von einer Stunde eine deutliche Reduktion in der Sauerstoffzufuhr aufgetreten, die auch noch nach 24 Stunden vorlag. [51] Eine andere Veröffentlichung fasst drei Fälle von RSV- bedingter Bronchiolitis zusammen. Hier zeigte sich eine deutliche Reduktion, so konnte bei einem der Kinder der Sauerstoffbedarf in sechs Stunden fast halbiert werden (von 60 % auf 35 %). [50] Jedoch war in beiden Studien die Beobachtungszeit deutlich kürzer. Somit zeigt diese Studie erstmalig, dass diese Verbesserung auch über Tage Bestand hat.

Trotz sinkender Sauerstoffzufuhr stieg die Sauerstoffsättigung der Kinder an. Signifikant war dies zwischen Vortag und Tag2 bzw. Tag3 und der Mittelung der ersten drei Tage. Solche Feststellungen wurden bis jetzt in noch keiner Studie erwähnt. Dies kann durch die kurze Versuchszeit bedingt sein, so zeigt sich eine signifikante Verbesserung erst ab dem zweiten Tag.

Die Verbesserung der beiden Parameter bei der Umstellung auf NAVA-Beatmung lässt sich mit einer verbesserten Interaktion zwischen Frühgeborenen und Beatmungsmaschine erklären. So wird

einerseits die Lunge besser belüftet und es gelangt mehr Sauerstoff an den Ort des Gasaustausches, andererseits wird das Kind effektiver unterstützt. Dies wiederum reduziert die Atemarbeit, wodurch weniger Sauerstoff verbraucht wird. [41] Im Laufe der Beatmungszeit kommt sicher auch der Aspekt der Reifung und Verbesserung der Kinder hinzu, was ebenfalls zu weniger zusätzlichem Sauerstoff und besserer Sättigung führt.

Bei der Betrachtung der Anzahl der Sättigungsabfälle fiel auf, dass sie zwischen Vorwoche und Vortag angestiegen waren. Dies spricht für Probleme bei der Beatmung. Unter NAVA nahm die Anzahl teils signifikant teils tendenziell wieder ab. Auch waren die Abfallstiefstwerte signifikant höher an Tag1 bzw. bei Mittelung aller vier NAVA-Tage als im Vergleich zur Vormessung.

Da der Respirator durch die Aktivität des Zwerchfells und somit vom Atemzentrum gesteuert wird, nimmt asynchrone, im Extremfall fehlende, Unterstützung unter NAVA-Beatmung deutlich ab. Deshalb sollten eigentlich keine Abfälle geschehen. Die Abfälle sollten auch nicht zu tief sein, da ein Abfall über Reflexschleifen eine Steigerung des Atemantriebs bewirkt und somit der Edi-Wert ansteigt und daraus resultierend auch die Atemunterstützung. Bei Frühgeborenen kommt aber noch die Unreife hinzu, die zu zentralen Apnoen führen kann. Hierbei wird auch keine Zwerchfellaktivität generiert, wodurch die Triggerung nicht stattfinden kann und das Backup greifen muss. Trotzdem ist der Einsatz von NAVA auch bei Frühgeborenen sicher durchführbar. [43]

4.4.3 Blutgase (BGA)

Wie es sich auch bei den pH-Werten am Messzeitpunkt abzeichnete, so zeigt sich auch bei den 24h-Mittelwerten, dass sich der pH am ersten NAVA-Tag im Vergleich zum Vortag verbesserte. Das arithmetische Mittel rutschte vom leicht sauren in den Normalbereich. Zusätzlich zeigte sich dies auch bei Mittelung der ersten drei bzw. aller vier NAVA-Beobachtungstage.

Das Verbessern von schlechten pH-Werten unter NAVA konnte in einer anderen Studie an Frühgeborene ebenfalls nachgewiesen werden. Die dort auch verbesserten pCO₂-Werte zeigten sich in dieser Studie nicht so deutlich. [51]

Erklären lässt sich die Verbesserung dadurch, dass die Kinder mit Hilfe ihrer Chemorezeptoren über Feedbackmechanismen ihre Atmung selber steuern können, so dass die Blutgaswerte ihren Bedürfnissen entsprechen. [51] Des Weiteren wird unter NAVA-Beatmung das Zwerchfell optimal unterstützt, weshalb die Atemarbeit vermindert ist. [41] Asynchronität, sei es durch verlängerte, verkürzte oder fehlende Unterstützung durch den Respirator, erhöht die Arbeit, die durch den Patient geleistet werden muss. Dadurch, dass unter NAVA-Beatmung diese Asynchronität reduziert wird, kann die Atemanstrengung besser unterstützt werden und die benötigte Atemarbeit ist geringer. Somit ist auch die Kohlendioxidproduktion geringer und es fallen weniger Säuren an, die abgeatmet werden müssten. Dies konnte auch in einer Studie an Schweinen gezeigt werden. Hier wurde das Druck-Zeit-Produkt (PTP), als Abschätzung für die zu leistende Atemarbeit, untersucht. Sowohl an gesunden als auch an lungenkranken Schweinen war das PTP unter NAVA-Beatmung signifikant niedriger. [41] Ebenfalls ein reduziertes PTP konnte in einer Studie an Kindern mit Bronchiolitis beobachtet werden. [59] Lee et al. untersuchten an Frühgeborenen die Atemarbeit direkt mittels Computersoftware und stellte auch hier eine Reduktion fest. Gleichzeitig konnte noch gezeigt werden, dass die Effizienz in

der Generierung von Drücken und Tidalvolumen verbessert war. Daraus schlossen die Autoren, dass die Effektivität der neuro-ventilatorischen Kopplung verbessert wurde. Dies ist ebenfalls ein Indikator für verminderte Atemarbeit. [45]

Grund für die fehlenden pH-Unterschiede zu weiteren NAVA-Einzeltagen ist wahrscheinlich, dass bei den Kindern nicht mehr täglich eine BGA-Probe genommen wurde, weil sie stabil waren. Somit sank die Probenanzahl mit den Tagen und dadurch wurde die Power, Unterschiede darzustellen, noch weiter reduziert. Betrachtet man nämlich die Mittelwerte, sind sie an den Tagen 2 und 3 besser als an Tag1 (Tag1: 7,39 [7,35-7,43]; Tag2: 7,40 [7,35-7,44], Tag3: 7,41 [7,37-7,44]).

Die niedrige Anzahl an BGA-Proben ist wahrscheinlich auch dafür verantwortlich, dass die $p\text{CO}_2$ -Werte nicht signifikant besser wurden unter NAVA.

4.5 Unterschied zwischen den klinischen Parametern am Messzeitpunkt und den Aktenmittelwerten

Bei den Kreislaufparametern zeigte sich bei der Auswertung der Akten Daten eine niedrigere Herzfrequenz vor allem zum Ende der NAVA-Beatmung, nicht jedoch am Messzeitpunkt. Grund hierfür könnte sein, dass die Daten zum Messzeitpunkt nur Einzelwerte darstellen. Diese sind schnell von situationsabhängigen Ereignissen verzerrt. Es wurde zwar darauf geachtet, dass an ruhigen Kindern gemessen wurde, jedoch konnte teilweise eine gewisse „Aufregung“ nicht vermieden werden, sei es durch die Messung selbst, oder weil die Kinder schon hungrig waren. Dies könnte zu einem Anstieg der Frequenz führen und so die eigentlich absteigende Tendenz verbergen.

Bei den systolischen Blutdrücken zeigte sich hingegen nur an den Messzeitpunkten ein Anstieg unter NAVA-Beatmung. Es gilt auch hier, dass es sich nur um eine Momentaufnahme handelt, die erheblich schwanken kann, weshalb wohl die 24h-Mittelwerte aussagekräftigere Werte darstellen. Dies würde sich auch mit den Daten aus andern Studien decken, die ebenfalls keine Blutdruckveränderungen nachweisen konnten. [42, 45, 47, 51]

Ebenfalls störungsanfällige Parameter, nur im Bereich der Atmung, sind die Sättigung und die benötigte Sauerstoffzufuhr. So lässt es sich erklären, warum am Messzeitpunkt nur Verbesserungstendenzen erkennbar sind, bei Mittelung der Werte des ganzen Tages aber signifikante Ergebnisse. Es traten bei den Frühgeborenen trotz vorsichtigem Vorgehen bei den Messungen manchmal Sättigungsabnahmen auf, die eine kurzzeitige Erhöhung der O₂-Zufuhr zufolge hatten. Notiert wurden dann Mittelwerte aus beobachteten Parameterwerten. Dies kann schnell zu einer leichten Verzerrung des eigentlichen Effektes führen.

Die einzig noch verbleibende Ungleichheit trat bei den Bikarbonat Werten auf. Diese waren nur am Messzeitpunkt des ersten Tages höher als am Vortag. Ursache dafür kann sein, dass durch das bessere Abatmen von Kohlendioxid mehr Bicarbonatpuffer zur Verfügung steht. Die Anpassung findet metabolisch über die Niere statt, indem weniger zurückresorbiert wird. Dieses Ausscheiden über die Niere braucht allerdings Zeit. So kann die BGA-Probe am ersten Messzeitpunkt der Mikrozirkulation in den Zeitraum vor der Anpassung stattgefunden haben. Bei der Tagesmittelung der Aktenwerte fließen mehrere, auch spätere BGA-Proben mit ein, so dass durch einen stattgefundenen Ausgleich kein Unterschied mehr sichtbar ist.

5. Zusammenfassung

Die Anzahl der Frühgeborenen, vor allem der sehr kleinen, steigt immer weiter an. [1] Mitverantwortlich hierfür ist die verbesserte intensivmedizinische Versorgung. Gerade die unreifen Lungen benötigen häufig noch Unterstützung durch maschinelle Beatmung. Jedoch birgt diese auch große Risiken. So steigen mit fallendem Gestationsalter die Gefahr für Ventilator assoziierte (Lungen-) Erkrankungen, wie der bronchopulmonalen Dysplasie.

Große Fortschritte wurden durch das Einführen der RDS-Prophylaxe und durch die Möglichkeit der lokalen Surfactant-Applikation erreicht. Trotzdem besteht weiterer Verbesserungsbedarf. Dies wiederum führt zu immer mehr neuen, verschiedenen Beatmungsmodalitäten, die dem natürlichen Atemmuster möglichst nahe kommen sollen. Mit der Entwicklung der NAVA-Beatmung ist man dem Ideal, einer direkt vom Atemzentrum gesteuerten Beatmung, einen Schritt näher gekommen. Hierbei wird die Atemunterstützung von der Zwerchfellaktivität gesteuert, sowohl in dem zeitlichen Ablauf, als auch im Unterstützungsmaß. Die Detektion erfolgt über eine Magensonde, die mit speziellen Elektroden ausgestattet ist. Vom behandelnden Arzt ist der NAVA-Pegel festzulegen. Dieser gibt an, wie viel Unterstützung der Patient pro eigener Atemanstrengung bekommt. Höhere Werte bedeuten hierbei eine stärkere Unterstützung.

Um mögliche Einflüsse dieser neuen Beatmungsmethode auf die Mikrozirkulation der Haut und die klinischen Parameter von Frühgeborenen zu untersuchen, wurden 12 Kinder (4 Mädchen/8 Jungen) < 32. SSW bei Geburt in eine prospektive Beobachtungsstudie aufgenommen. Zwei der Kinder wurden wieder ausgeschlossen, da die geplante Umstellung nicht erfolgte. Im Bereich der Mikrozirkulationsparameter mussten zusätzlich die Werte eines weiteren Kindes wegen CrP-Erhöhung ausgenommen werden.

Die Mikrozirkulationsaufnahmen wurden mit der SDF-Methode je einmal vor der Umstellung, am NAVA-Tag 1-3 und nach der Beendigung der NAVA-Beatmung durchgeführt.

Obwohl komplexe Interaktionen zwischen Kreislauf und Beatmung bekannt sind, konnten hier keine Unterschiede in der Hautmikrozirkulation bei den verschiedenen Beatmungsformen erfasst werden. Gründe hierfür können die geringe Patientenzahl sein oder, dass die Unterschiede in den Beatmungsdrücken zu klein waren, um Auswirkungen auf die Hämodynamik und somit auf die Mikrozirkulation zu haben.

Um die Auswirkung der NAVA-Beatmung auf klinische Parameter genauer zu erfassen, wurden sowohl wichtige allgemeine Parameter, als auch Kreislauf- und Beatmungswerte am Messzeitpunkt dokumentiert. Zusätzlich wurden retrospektiv die Patientenakten ausgewertet und von entsprechenden Werten Tagesmittlungen von der Vorwoche, dem Vortag, dem NAVA-Tag1-3, dem letzten NAVA-Tag und dem ersten Tag danach gebildet und verglichen.

Es zeigten sich vor allem im Bereich der Atmung deutliche Verbesserungen. Am eindrucksvollsten ist die signifikante Spitzendruckreduktion unter der NAVA-Beatmung. Lag der PIP bei der Vortagesmittelung bei 15,4 cmH₂O [12,9-17,8], so betrug er bei der Mittelung der ersten drei kompletten NAVA-Aktentage (NAVA₁₂₃) 11,9 cmH₂O [10,5-13,3]. Nach Beendigung von NAVA waren wieder höhere Drücke nötig (13,0 cmH₂O [10,2-15,8]). Bei den mittleren alveolären Drücken zeigt sich bei der Tagesmittlungen der Aktenwerte Reduktionstendenzen. Ursächlich für die reduzierten Drücke

ist wahrscheinlich die verbesserte Synchronität zwischen Kind und Respirator, wodurch die Beatungsmaschine nicht gegen den Gegendruck des Kindes anbeaten muss.

Des Weiteren zeigte sich eine Reduktion der benötigten Sauerstoffzufuhr unter NAVA-Beatmung, bei gleichzeitig besseren Sättigungswerten der Kinder. (FiO_2 : Vortag: 36% [27-55], Tag1: 30% [23-37], NAVA_{ges} : 27% [23-32] / SaO_2 : Vortag: 94 % [92-95], Tag2: 96 % [94-97], Tag3: 96 % [94-98], NAVA_{123} : 95 % [93-97]). Gleichzeitig ist unter NAVA-Beatmung auch die Anzahl der Sättigungsabfälle signifikant zurückgegangen, von 22 [13-32] am Vortag auf 7 [2-12] bei der Mittelung der ersten drei NAVA-Tage (NAVA_{123}). Wobei zu verzeichnen war, dass die Sättigungsabfälle unter NAVA-Beatmung nicht so tief waren wie zuvor. Diese Verbesserungen sind wahrscheinlich ebenfalls durch die bessere Interaktion mit dem Respirator erklärbar. So gelangt mehr Sauerstoff an den Ort des Gasaustausches und somit in das Blut, gleichzeitig ist der Verbrauch durch die reduzierte Atemarbeit geringer.

Bei all diesen Verbesserungen war fast täglich eine NAVA-Pegelreduktion möglich. (NAVA-Tag1: 1,23 $\text{cmH}_2\text{O}/\mu\text{V}$ [1,00-1,47]; NAVA-Tag2: 1,09 $\text{cmH}_2\text{O}/\mu\text{V}$ [0,76-1,42]; Nava-Tag3: 0,94 $\text{cmH}_2\text{O}/\mu\text{V}$ [0,51-1,37]; letzter NAVA-Tag: 0,88 $\text{cmH}_2\text{O}/\mu\text{V}$ [0,44-1,32]). Dies spiegelt den besseren Trainingszustand des Zwerchfells durch die optimale, dennoch geringste Unterstützung der Zwerchfellkontraktion wieder.

Bei den Blutgaswerten zeigte sich bei Umstellung auf die NAVA-Beatmung ein pH-Anstieg vom leicht sauren in den Normalbereich. Die pCO_2 -Werte zeigten bei der Tagesmittelung verbesserte absteigende Tendenzen. Die anderen Werte unterschieden sich nicht. Gerade schlechte BGA's verbessern sich unter NAVA.[51] Ursächlich hierfür sind die Feedbackschleifen über die Chemorezeptoren, die Einfluss auf die Aktivität des Atemzentrums und somit auch auf die Zwerchfellaktivität und hierdurch auf die Beatmung haben.

Im Allgemeinen kann diese Studie zeigen, dass die NAVA-Beatmung bei den Frühgeborenen gut funktioniert hat. Gerade die Beatmungsparameter verbesserten sich merklich. So konnte eine signifikante PIP-Reduktion gezeigt werden. Ebenso war die benötigte O_2 -Zufuhr geringer, bei gleichzeitig besseren Sättigungswerten unter NAVA-Beatmung. Zusätzlich waren die Entsättigungen weniger häufig und weniger tief ausgefallen. Gründe hierfür mögen die frühere Detektion der Atemanstrengung unabhängig von respiratorischen Werten, wie Flow und Druck, sein, was wiederum zu einer synchroneren und effektiveren Beatmung führt. Gleichzeitig erfolgte ein besseres Zwerchfelltraining, wodurch die Unterstützung schnell reduziert werden konnte. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass es sich bei diesen Veränderungen nicht nur um kurzfristige Effekte handelt, sondern um anhaltende.

6. Anhang

6.1 Informationsbroschüre für die Eltern

Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe – Innenstadt
Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Friese

Leitung der Neonatologie:
Prof. Dr. med. Orsolya Genzel-Boroviczány
Klinikum der Universität München • Neonatologie
– Innenstadt
Maistraße 11 • D-80337 München

Kinderklinik und Poliklinik
im
Dr. von Haunerschen
Kinderspital
Direktor: Prof. Dr. C. Klein

_____ **LMU**
Ludwig _____
Maximilians –
Universität _____
München _____

Untersuchung der Mikrozirkulation bei Früh- und Neugeborenen

Liebe Eltern,

wir dürfen Ihnen ganz herzlich zu Ihrem Nachwuchs gratulieren.
Wie Sie bereits im Gespräch mit uns erfahren haben, führen wir derzeit
Untersuchungen zur Hautdurchblutung bei Neugeborenen durch. Wir möchten Ihnen
im Folgenden weitere Informationen zur Verfügung stellen, die Sie für die
Entscheidung über eine Teilnahme Ihres Kindes an dieser Studie benötigen.

Methode, Ablauf und Dauer der Teilnahme:

Wir legen Ihrem Baby einen kleinen Messfühler auf die Haut. In dem Messfühler
befindet sich eine Lichtquelle, die normales Licht mit einer Wellenlänge von 550 nm
aussendet und daher grün leuchtet. Die Lichtquelle ist so konzipiert, dass es zu
keiner Erwärmung oder anderen Auswirkungen auf die Haut kommt. Das grüne Licht
ermöglicht die Darstellung von Blutgefäßen direkt unter der Haut, indem das
reflektierte Licht durch eine kleine Videokamera erfasst und in einem Computer
analysiert wird. Dadurch kann die Hautdurchblutung beurteilt werden. In *Abbildung 1*
und *2* sehen Sie unser Messgerät.
Die Messung ist für Ihr Kind schmerzlos, ohne Risiko und dauert ungefähr 15 bis 20
min. Sie können selbstverständlich gerne bei der Untersuchung anwesend sein. Bei
einer Nichtteilnahme an der Studie entstehen Ihnen und Ihrem Kind keinerlei
Nachteile.

|

www.lmu-muenchen.de






Abb. 1: Abbildung unseres Messgerätes



Abb. 2: Messung der Hautdurchblutung bei einem frühgeborenen Kind

Mit diesen Messungen möchten wir mehrere Fragestellungen bearbeiten:

1. Reife Neugeborene: Früherkennung von Infektionen
2. Frühgeborene:
 - a) Hautdurchblutung und Kreislauf in den ersten 3 Tagen nach Geburt
 - b) Offener Ductus arteriosus ab dem 3. Lebenstag bis mindestens 7. Lebenstag
 - c) Hautdurchblutung vor und nach Transfusion
3. Frühgeborene und reife Neugeborenen: Hautdurchblutung im Zusammenhang mit Neural Adjusted Ventilatory Assist (NAVA)

┌ **Datenschutz:** ┐

Nur die Ärzte der Studie haben im Rahmen der gesetzlichen Vorschriften Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt sind. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht und sind zur Beachtung des Datenschutzes verpflichtet. Die Weitergabe der Daten im In- und Ausland erfolgt zu statistischen und wissenschaftlichen Zwecken, und Ihr Kind wird darin nicht namentlich genannt. Die Daten werden zur Auswertung verschlüsselt (d.h. die Daten werden ohne Namensnennung mit einer Nummer versehen).

└ ┐

— Durch die Studie wird die Behandlung Ihres Kindes nicht verändert oder beeinflusst. Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig und Sie können jederzeit die Teilnahme Ihres Kindes ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für die weitere Behandlung zurückziehen.

Falls Sie weitere Fragen zu dieser Studie haben, wenden Sie sich bitte an uns.

— ***Wir danken Ihnen für Ihr Interesse und wünschen Ihnen und Ihrem Kind alles Gute***

Prof. Dr. med. O. Genzel-Boroviczeny

Leiterin der Neonatologie des Perinatalzentrums des Klinikums Innenstadt -
Maistraße

Tel.: 089-5160-4535

— **Klinikum der Universität München**
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe – Innenstadt
Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Friese

Kinderklinik und Poliklinik im
Dr. von Haunerschen
Kinderspital
Direktor: Prof. Dr. Christoph Klein

_____ **LMU**
Ludwig _____
Maximilians –
Universität _____
München _____

Leitung der Neonatologie:
Prof. Dr. med. Orsolya Genzel-Boroviczeny
Klinikum der Universität München •
Neonatologie – Innenstadt

Ihr Zeichen Unser Zeichen Ansprechpartner
E-Mail genzel@med.uni-muenchen.de

Telefon 089-51604535 Telefax -4917



Einwilligungserklärung

Name des Patienten (in
Druckbuchstaben).....

Geb. Datum: Patient
Nr.:

Ich erkläre mich freiwillig bereit, dass mein Kind an der klinischen Untersuchung mit
dem Titel

Untersuchung der Mikrozirkulation bei Früh- und Neugeborenen

teilnimmt.

3. Ich bin durch den Arzt/ die Ärztin..... in
einem persönlichen Gespräch ausführlich und verständlich über die
Untersuchung und den Studienablauf sowie über Wesen, Bedeutung und
Tragweite der klinischen Untersuchung aufgeklärt worden.
4. Ich habe darüber hinaus den Text des Informationsblattes für
Eltern/Erziehungsberechtigte und diese Einwilligung gelesen und verstanden.
5. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Prüferarzt/ärztin verständlich und
ausreichend beantwortet.
6. Ich hatte ausreichend Zeit mich zu entscheiden.
7. Ich habe das Recht jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine
Einwilligung zur Teilnahme meines Kindes an der Prüfung zurückzuziehen
ohne dass mir und meinem Kind daraus Nachteile entstehen.
8. Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Untersuchung
erhobene Daten meines Kindes anonymisiert (d.h. ohne Nennung des Namens)
aufgezeichnet werden, zur wissenschaftlichen Auswertung der klinischen
Prüfung und zur Verwendung für weitere mit der Prüfung dieser
Untersuchungen im Zusammenhang stehende wissenschaftlichen
Fragenstellungen weitergegeben werden, sowie zur Überprüfung an die
zuständigen Überwachungsbehörden oder an die Ethikkommission übermittelt
werden.
9. Ferner erkläre ich mein Einverständnis, dass die Studienleitung und
vorgesehene Fachleute und Beauftragte in personenbezogene Daten meines
Kindes Einsicht nehmen. Dies dient einer vollständigen Überprüfung der
ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Untersuchung. Beim Umgang

mit personenbezogenen Daten werden die Grundsätze des Datenschutzrechtes
beachtet

Datum.....

Unterschrift des 1. Sorgeberechtigten.....

Unterschrift des 2. Sorgeberechtigten.....

Unterschrift des aufklärenden
Studienarztes.....

6.2 Tabelle für die klinischen Daten zum Messzeitpunkt

CODE					
Datum					
Uhrzeit					
Allgemeines					
	LT				
	SSW				
	Gewicht				
	Temperatur				
	Inku:T/F				
Kreislauf	HF				
	Bradys				
	RR				
	Stimulation				
Beatmung	Art				
	AF				
	AMVi/e				
	NAVA-Pegel				
	PEEP				
	PIP				
	Tl/Tges				
	FIO ₂				
	SaO ₂				
	SaO ₂ -Abfälle				
	Apnoe				
	Lungenreife				
Ernährung	Art				
	Magenreste				
Medikamente					
Einfuhr (ml)					
Ausfuhr (ml)					
Eindruck					

Labor					
	Crp				
	PH				
	PCo2				
	PO2				
	BE				
	HCO3-				
	Lactat				
	Na/Cl/K				
	Hkt/HB				
	Bili				

6.3 Tabelle für die Tageswerteerfassung aus den Akten

[illegible]

Mittelwerte				Code	
Kreislauf				Blutgas	
HF	#DIV/0!			PH	#DIV/0!
MAD	#DIV/0!			pCO2	#DIV/0!
Syst	#DIV/0!			pO2	#DIV/0!
Diast	#DIV/0!	min	max	HCO3-	#DIV/0!
Bradys	0			Lactat	#DIV/0!
Stimulation	#DIV/0!			Ernährung	
Beatmung				Magenreste	
Intubiert	0			E/A	0 0
MV/Beatmungsf.	#DIV/0!				
Eigenatemfr.	#DIV/0!				
Flow-Brille l	#DIV/0!				
Nava-Pegel	#DIV/0!				
Eddi-Trigger	#DIV/0!				
CPAP	#DIV/0!				
PIPr=szili	#DIV/0!				
DK/DU	#DIV/0!				
PEEP	#DIV/0!				
MAD	#DIV/0!				
Tinsp.	#DIV/0!				
I.E	#DIV/0!				
Tve	#DIV/0!				
Mve	#DIV/0!				
FiO2					
SaO2	#DIV/0!	min	max		
SeO2Abfälle	#DIV/0!				

6.4 klinischen Daten am Messzeitpunkt

Tabelle 5: klinische Daten an den Messzeitpunkten. ^a vor vs. Tag1, ^b vor vs. Tag2, ^c vor vs. Tag3, ^d vor vs. nach, ^e vor vs. NAVA, ^f Tag3 vs. nach, ^g NAVA vs. nach, ^h Tag1 vs. Tag3

	Vor	Tag1	Tag2	Tag3	NAVA	Nach
Allgemein						
LT	21,2^{abcde} [9,83-32,6]	23,5^a [14,0-33,0]	26,4^b [13,2-39,8]	27,4^{cf} [14,2-40,8]	24,2^{eg} [14,7-33,8]	33,7^{dfg} [15,5-51,7]
SSW	30,3^{cd} [28,2-32,4]	31,0 [29,4-32,5]	31,4 [29,1-33,6]	31,4^c [29,1-33,6]	31,1^g [29,5-32,6]	32,4^{dg} [29,4-35,3]
Gewicht (g)	1238^{de} [870-1605]	1418 [1046-1791]	1373 [905-1840]	1400 [912-1888]	1432^{eg} [1054-1811]	1552^{dg} [959-2145]
Temp. (°C)	36,8 [36,6-37,1]	36,9 [36,7-27,1]	36,9 [36,4-37,4]	36,8 [36,6-37,1]	36,9 [36,7-37,1]	37,0 [36,7-37,3]
Inku.-Temp (°C)	32,5 [30,9-34,2]	32,2 [31,1-33,2]	31,9 [30,7-33,14]	31,7 [30,5-32,9]	31,9 [31,0-32,9]	31,8 [30,3-33,3]
Inku.-Feuchtigkeit (%)	70,6^a [62,4-78,7]	67,1^a [60,7-73,5]	66,4 [58,1-74,8]	67,3 [60,5-74,1]	67,4 [61,5-73,4]	64,6 [55,4-73,7]
Kreislauf						
Herzfr. (/min)	165 [157-173]	162 [152-171]	162 [152-172]	171 [156-186]	162 [155-170]	170 [158-182]
MAD (mmHg)	44,2 [38,2-50,3]	46,2 [42,3-50,1]	46,4 [35,6-57,3]	49,3 [34,3-64,2]	46,4 [40,4-52,4]	48,3 [39,4-57,1]
RR _{syst} (mmHg)	53,4^{abcde} [46,4-60,5]	62,2^a [55,8-68,6]	66,4^b [51,4-81,5]	64,3 [52,1-76,5]	62,8^e [55,1-70,5]	64,3^d [56,7-71,9]
RR _{diast} (mmHg)	40,0 [33,2-46,8]	37,6 [34,5-40,7]	38,1 [26,7-49,6]	40,7 [22,8-58,6]	38,3 [32,2-44,4]	39,4 [29,0-50,0]
Atmung						
Atemfr. (/min)	53,4 [43,7-63,2]	51,4 [39,7-63,1]	53,3 [42,3-64,3]	50,4 [36,5-64,4]	51,1 [42,3-60,0]	50,3 [40,1-60,5]
MVe (l/min)	1,88 [0,11-3,65]	0,96 [0,72-1,20]	0,64 [0,35-0,92]	0,93 [0,67-1,19]	0,87 [0,62-1,12]	1,2 [0,02-2,38]
NAVA-Pegel (cmH ₂ O/μV)		1,19^h [0,92-1,46]	1,17 [0,82-1,52]	1,09^h [0,74-1,43]	1,13 [0,85-1,41]	
Edi-Trigger (μV)		0,50 [0,50-0,50]	0,47 [0,40-0,54]	0,47 [0,40-0,54]	0,49 [0,46-0,52]	
PEEP (cmH ₂ O)	6,20 [4,55-7,85]	5,30 [4,82-5,78]	5,29 [4,59-5,99]	5,29 [4,59-5,99]	5,30 [4,82-5,78]	6,17 [4,94-7,39]
PIP (cmH ₂ O)	14,4^{ace} [13,0-15,8]	11,7^a [10,4-13,0]	11,0 [8,44-13,6]	10,7^c [7,90-13,5]	11,2^e [9,62-12,7]	12,25 [6,68-17,8]
MAD (cmH ₂ O)	8,63^{ae} [7,10-10,2]	6,90^a [6,04-7,76]	7,14 [5,90-8,39]	6,71 [5,33-8,10]	6,73^e [5,88-7,59]	8,25 [5,86-10,6]
Ti/Tges	0,40 [0,30-0,51]	0,37 [0,29-0,45]	0,43 [0,31-0,54]	0,41 [0,36-0,46]	0,38 [0,34-0,43]	0,45 [0,21-0,70]
I:E	0,55 [0,46-0,63]	0,50 [0,50-0,50]	0,50 [0,50-0,50]	0,50 [0,50-0,50]	0,50 [0,50-0,50]	0,50 [0,50-0,50]
FiO ₂ (%)	27,8 [22,7-32,8]	22,8 [20,9-24,7]	22,7 [21,0-24,5]	22,7 [19,9-25,5]	22,7 [21,2-24,3]	24,1 [19,4-28,9]
SaO ₂ (%)	93,1 [91,1-95,1]	94,4 [91,6-97,1]	93,2 [88,3-98,0]	94,0 [89,0-99,0]	94,1 [91,3-96,9]	95,2 [91,3-99,0]
Flüssigkeits						

haushalt						
E (ml/kg/d)	130 [119-142]	132 [123-140]	133 [124-141]	128 [120-135]	132^g [126-138]	123^g [117-128]
A (ml/kg/h)	2,93 [2,50-3,37]	3,44 [2,77-4,11]	2,79 [2,03-3,55]	2,94 [1,97-3,92]	3,19 [2,56-3,82]	3,31 [2,82-3,81]
BGA						
pH	7,33^a [7,29-7,38]	7,41^a [7,35-7,46]	7,41 [7,33-7,49]	7,38 [7,33-7,42]	7,38 [7,34-7,43]	7,39 [7,35-7,43]
pCO₂ (mmHg)	52,7 [47,7-57,7]	46,5 [40,4-52,7]	41,8 [35,0-48,6]	45,3 [38,8-51,8]	47,2 [41,4-53,0]	43,3 [34,9-51,6]
pO₂ (mmHg)	36,9 [33,6-40,2]	39,3 [29,1-49,5]	33,4 [29,9-36,8]	35,4 [30,1-40,6]	35,2 [30,4-40,0]	39,7 [33,2-46,2]
BE (mmol/l)	1,88 [-0,9-4,62]	2,91 [0,25-5,58]	1,68 [-1,6-4,96]	1,34 [-1,2-3,88]	2,48 [0,41-4,54]	1,22 [-4,0-6,39]
HCO₃⁻ (mmol/l)	24,8^a [22,2-27,5]	26,6^a [23,8-29,4]	25,4 [22,7-28,2]	24,7 [22,9-26,5]	26,0 [23,8-28,2]	25,0 [20,8-29,3]
HB (mmol/l)	13,5 [11,4-15,5]	14,7 [11,9-17,4]	13,6 [11,8-15,3]	14,4 [13,6-15,2]	14,8 [12,3-17,3]	13,0 [11,2-14,9]
Hkt (%)	41,4 [35,1-47,7]	45,6 [37,3-53,9]	41,6 [36,4-46,7]	44,2 [41,8-46,7]	45,6 [38,2-53,0]	40,1 [34,4-45,8]
Laktat (mmol/l)	1,54 [1,23-1,86]	1,73 [1,10-2,35]	1,70 [-0,04-3,44]	1,90 [0,09-3,71]	1,73 [0,96-2,50]	1,64 [0,76-2,52]
Bilirubin (mg/dl)	6,67 [3,72-7,61]	5,43 [2,96-8,16]	5,03 [3,02-7,34]	3,98 [1,94-6,03]	5,01 [2,41-7,60]	3,48 [0,79-6,17]

6.5 Tabellen zu den Messwerten der Mikrozirkulation

Tabelle 6: Gefäßdichte (Mittelwert und 95%Interval) im Verlauf. Unterschieden in Dichte der kleinen (small TVD) und aller Gefäße (all TVD). NAVA entspricht der Mittelung der Tage1-3.

	Vor	NAVA	Nach
Small TVD mm/mm ²	4,50 [2,60-6,41]	4,08 [3,32-4,85]	3,93 [1,75-6,11]
	Tag1	Tag2	Tag3
Small TVD mm/mm ²	3,69 [2,46-4,92]	4,07 [1,99-6,14]	4,37 [2,42-6,33]
	Vor	NAVA	Nach
All TVD mm/mm ²	16,6 [14,6-18,7]	16,8 [15,5-18,0]	16,5 [14,8-18,2]
	Tag1	Tag2	Tag3
All TVD mm/mm ²	16,5 [15,1-17,9]	17,8 [15,9-19,7]	17,0 [14,3-19,7]

Tabelle 7: Vesselsurface (V-surface): Dargestellt sind Mittelwerte mit 95%-Konfidenzintervall. NAVA entspricht der Mittelung der Tage1-3.

	Vorher	NAVA	Nachher
V-surface (mm ² /mm ²)100% %100%	21,9 [19,3-24,4]	22,5 [20,6-24,4]	22,4 [20,5-24,4]
	Tag1	Tag2	Tag3
V-surface (mm ² /mm ²)100% %100%	22,9 [20,7-25,0]	24,1 [21,8-26,4]	22,7 [20,4-24,9]

Tabelle 8: Vessel density distributions (VDD) der kleinen (small), mittleren (med.) und großen (large) Gefäße; Mittelwerte mit 95%-Konfidenzintervall. NAVA entspricht der Mittelung der Tage1-3.

	Vormessung	NAVA	Nachmessung
Small VDD Length%ofTotal	64,9 [55,3-74,6]	64,7 [57,7-71,6]	61,4 [46,0-76,8]
	Tag1	Tag2	Tag3
Small VDD Length%ofTotal	61,3 [51,2-71,4]	62,0 [48,8-75,2]	65,3 [54,0-76,5]
	Vormessung	NAVA	Nachmessung
Med. VDD Length%ofTotal	33,8 [24,6-43,0]	33,8 [27,5-40,1]	36,9 [22,9-51,0]
	Tag1	Tag2	Tag3
Med. VDD	36,5	36,6	33,2

Length%ofTotal	[27,8-45,2]	[24,2-49,0]	[23,2-43,3]
----------------	-------------	-------------	-------------

	Vormessung	NAVA	Nachmessung
Large VDD Length%ofTotal	1,31 [0,81-1,80]	1,58 [0,90-2,26]	1,66 [0,19-3,13]
	Tag1	Tag2	Tag3
Large VDD Length%ofTotal	2,17 [0,71-3,63]	1,43 [0,57-2,29]	1,51 [0,18-2,84]

Tabelle 9: Microvascular Flow Index (MFI) in kleinen (small), mittleren (med.), großen (large) und allen (all) Gefäßen als Mittelwerte mit 95%-KI. NAVA entspricht der Mittelung der Tage1-3.

	Vorher	NAVA	Nachher
Small MFI	3,01 [2,83-3,20]	2,76 [2,76-3,10]	2,47 [2,47-3,29]
	Tag1	Tag2	Tag3
Small MFI	2,95 [2,73-3,17]	2,88 [2,71-3,04]	2,79 [2,68-2,91]

	Vorher	NAVA	Nachher
Med. MFI	2,84 [2,67-3,01]	2,82 [2,59-3,06]	2,91 [2,42-3,40]
	Tag1	Tag2	Tag3
Med. MFI	2,83 [2,41-3,26]	2,84 [2,78-2,90]	2,63 [2,47-2,80]

	Vorher	NAVA	Nachher
Large MFI	2,98 [2,90-3,07]	2,98 [2,88-3,09]	2,83 [2,39-3,26]
	Tag1	Tag2	Tag3
Large MFI	2,96 [2,63-3,28]	2,98 [2,94-3,01]	2,97 [2,91-3,03]

	Vorher	NAVA	Nachher
All MFI	2,94 [2,82-3,06]	2,91 [2,75-3,07]	2,88 [2,44-3,31]
	Tag1	Tag2	Tag3
All MFI	2,91 [2,61-3,21]	2,89 [2,84-2,94]	2,79 [2,68-2,89]

6.6 Tabelle zu den klinischen Daten aus den Tagesmittelungen der Akten

Tabelle 10: Tagesmittelwerte aus den Patientenakten. ^a1Woche zuvor vs. 1Tag zuvor; ^b 1Tag zuvor vs. Tag1, ^c 1Tag zuvor vs. Tag2; ^d 1Tag zuvor vs. Tag3; ^e 1Tag zuvor vs. 1vor ex.; ^f 1Tag zuvor vs. nach; ^g 1Tag zuvor vs. NAVA_{ges}; ^h NAVA_{ges} vs. nach; ⁱ 1vor ex. vs. nach; ^j 1Woche zuvor vs. 1nach ex.; ^k NAVA₁₂₃ vs. 1vor ex.; ^l 1Tag zuvor vs. NAVA₁₂₃; ^m NAVA₁₂₃ vs. 1nach ex.; ¹ signifikanter Unterschied zu Tag1; ² signifikanter Unterschied zu Tag2; ³ signifikanter Unterschied zu Tag3; ⁴ signifikanter Unterschied zu NAVA₁₂₃.

	1Tag zuvor	Tag1	Tag2	Tag3	NAVA ₁₂₃	1vor ex.	NAVA _{ges}	1nach ex.
Allgemein								
LT (d)	21,8^{abefgl} [11,0-32,6]	21,9^b [12,2-31,6]	25,2 [13,5-36,8]	26,2 [12,5-39,8]	22,8^{klm} [13,0-32,6]	34,8^{eik} [17,7-51,9]	24,3^{gh} [13,8-34,8]	34,3^{fijhm} [19,5-49,0]
SSW. (Wochen)	30,5^{acefgl} [28,9-32,1]	30,7 [29,2-32,3]	31,2^c [29,4-33]	32,1 [30,3-33,9]	30,9^{klm} [29,3-32,4]	32,4^{eik} [29,8-35,0]	31,7^{gh} [29,4-32,7]	32,0^{fijhm} [29,6-34,6]
Gewicht (g)	1209^{cefgl} [853-1564]	1308 [939-1677]	1317^c [899-1375]	1457 [903-2010]	1325^{klm} [949-1701]	1567^{ek} [1055-2080]	1359^{gh} [978-1740]	1488^{fijhm} [988-1988]
Kreislauf								
Herzfr. (/min)	169^{eg} [160-178]	167 [160-173]	153 [153-174]	165 [157-174]	165 [159-171]	163^e [152-174]	165^g [158-171]	165 [156-175]
MAD (mmHg)	50,3 [40,6-60,1]	46,4 [41,4-51,4]	47,8 [39,6-56,0]	50,1 [37,4-62,8]	47,1 [41,2-53,0]	47,2 [42,5-51,9]	46,7 [41,2-52,1]	47,5 [42,6-52,5]
RR_{syst} (mmHg)	59,0 [51,3-66,8]	60,8 [53,4-68,2]	63,2 [52,3-74,0]	65,6 [50,6-80,5]	61,4 [53,4-69,4]	62,1 [54,0-70,2]	60,5 [53,0-68,1]	62,8 [57,2-68,4]
RR_{diast} (mmHg)	38,7 [33,6-43,8]	39,1 [34,9-43,8]	40,4 [32,9-47,9]	41,7 [30,1-53,3]	39,9 [34,7-45,1]	39,6 [36,0-43,2]	39,6 [34,9-44,3]	40,3 [35,8-44,9]
Brady- Anzahl	7	4	4	4	4	9	5	5
Brady_{min} absolut (mmHg)	60,3 [47,5-73,0]	62,8 [57,7-67,8]	56,7 [18,7-94,6]	62,4 [43,8-81,0]	59,2 [52,3-66,2]	60,5 [46,4-74,6]	57,0 [49,8-64,2]	58,4 [43,1-73,7]
Brady_{min} gemittelt (mmHg)					61,9 [55,6-68,3]		62,6 [56,0-69,1]	
Stimulation	2	1	1	1	1	1	1	2
Atmung								
SIMV-fr. (/min)	121 [-40,7-283]	52,5 [47,0-57,9]	51,3 [45,4-57,1]	50,0 [42,6-57,4]	52,7 [47,5-58,0]	50,0 [40,4-59,6]	52,6 [47,0-58,1]	51,4 [36,2-66,5]
Atemfr. (/min)	50,0^a [42,8-57,2]	48,3 [44,8-52,1]	46,8 [42,9-50,8]	53,1 [41,6-64,7]	49,0 [45,8-52,3]	53,2 [48,3-58,1]	50,0 [47,4-52,7]	53,4 [46,9-59,9]
NAVA- Pegel (cmH₂O/μV)		1,23 [1,00-1,47]	1,09¹ [0,76-1,42]	0,94¹² [0,51-1,37]	1,17 [0,91-1,44]	0,88¹²³⁴ [0,44-1,32]	1,12 [0,85-1,40]	
Edi- Trigger (μV)		0,49 [0,46-0,52]	0,48 [0,42-0,53]	0,5 [0,50-0,50]	0,48 [0,45-0,52]	0,47 [0,40-0,54]	0,48 [0,44-0,52]	
PIP (cmH₂O)	15,4^{bcdlg} [12,9-17,8]	12,1^b [10,7-13,6]	11,8^c [10,2-13,4]	10,5^d [8,3-12,6]	11,9^l [10,5-13,3]	11,2 [8,6-13,7]	11,8^g [10,3-13,2]	13,0 [10,2-15,8]
PEEP (cmH₂O)	5,49^a [5,02-5,97]	5,33 [4,86-5,82]	5,25 [4,66-5,84]	5,17 [4,38-5,96]	5,31 [4,83-5,79]	5,43 [4,53-6,33]	5,34 [4,84-5,84]	5,45^j [4,57-6,32]
MAD (cmH₂O)	8,32 [6,84-9,79]	7,41 [6,52-8,29]	6,93 [6,13-7,73]	6,60 [5,53-7,67]	7,22 [6,45-7,99]	6,97 [5,47-8,47]	7,19 [6,38-8,01]	8,33 [6,86-9,80]

FiO ₂ von (%)	21,8 [20,6-23,0]	21,0 [21,0-21,0]	21,0 [21,0-21,0]	21,0 [21,0-21,0]	21,0 [21,0-21,0]	21,0 [21,0-21,0]	21,0 [21,0-21,0]	21,8 [20,0-23,5]
FiO ₂ bis _{gemittelt} (%)	36,4^{bg} [26,9-55,0]	29,9^b [22,9-36,9]	25,5 [22,0-36,9]	34,5 [20,9-29,1]	27,9 [23,2-32,6]	24,1 [20,8-27,5]	27,3^g [23,0-31,6]	26,9 [21,2-32,6]
FiO ₂ bis _{absolut} (%)					30,4 [23,6-37,2]		30,8 [24,3-37,4]	
SaO ₂ (%)	93,7^{cdl} [92,2-95,3]	94,5 [92,6-96,4]	95,5^c [93,7-97,3]	96,1^d [94,4-97,9]	94,9ⁱ [93,3-96,5]	95,2 [92,8-97,5]	95,0 [93,4-96,5]	94,5 [93,1-95,8]
SaO ₂ -Abfälle	22^{abcefgl} [13-32]	9^b [5-14]	7^c [2-12]	5 [0-10]	8ⁱ [4-12]	7^e [2-12]	7^g [4-11]	14^f [6-21]
SaO ₂ min (%) _{Durchschnitt}	52,6^{bg} [43,0-62,1]	60,8^b [51,4-70,1]	53,3 [39,4-67,3]	58,6 [48,8-68,4]	59,6 [51,1-68,1]	63,8 [52,9-74,8]	61,1^g [53,6-68,6]	49,9 [36,0-63,7]
SaO ₂ min (%) _{Absolut}					55,3 [45,5-65,1]		55,3 [45,5-65,1]	
Apnoen	0	0,1 [-0,1-0,3]	0,6 [-0,3-1,5]	0	0,3 [-0,1-0,6]	0,6 [-0,8-2,0]	0,3 [-0,04-0,6]	0
BGA								
pH	7,34^{bgil} [7,29-7,39]	7,39^b [7,35-7,43]	7,40 [7,35-7,44]	7,41 [7,37-7,44]	7,39ⁱ [7,35-7,42]	7,37 [7,32-7,41]	7,38^g [7,35-7,42]	7,37 [7,31-7,44]
pCO ₂ (mmHg)	51,1 [46,6-55,7]	47,6 [43,9-51,4]	44,9 [40,2-49,5]	40,9 [37,8-44,1]	47,4 [43,6-51,2]	44,3 [37,1-51,5]	47,4 [43,6-51,1]	46,1 [37,1-55,0]
pO ₂ (mmHg)	34,1 [28,4-39,8]	37,4 [30,0-44,8]	31,4 [29,1-33,8]	36,2 [34,0-38,4]	34,0 [29,1-39,0]	35,0 [21,2-48,8]	34,0 [29,0-38,9]	35,4 [29,8-41,0]
HCO ₃ - (mmol/l)	25,1 [22,4-27,7]	24,7 [24,7-28,3]	24,3 [24,3-27,4]	24,8 [23,9-25,6]	26,0 [24,7-27,3]	23,4 [23,2-23,7]	25,9 [24,6-27,2]	25,0 [21,3-28,8]
Laktat (mmol/l)	1,88 [1,13-2,64]	1,64 [1,09-2,19]	1,78 [0,98-2,59]	2,18 [-0,36-4,71]	1,66 [1,09-2,24]	1,29 [0,66-1,92]	1,66 [1,08-2,23]	1,41 [1,02-1,80]
Flüssigkeitshaushalt								
Einfuhr (ml/kg/d)	135 [124-145]	130 [124-137]	130 [123-137]	126 [120-132]	130 [125-135]	125 [119-132]	130 [125-135]	124 [119-130]
Ausfuhr (ml/kg/h)	3,2 [2,7-3,8]	3,4 [2,9-4,0]	2,6 [1,9-3,2]	3,1 [2,1-4,1]	3,2 [2,6-3,8]	2,9 [2,5-3,3]	3,2 [2,6-3,7]	3,2 [2,4-3,9]

	1Wo. zuvor	1Tag zuvor
Allgemein		
LT (d)	15,2^{aj} [5,98-24,2]	21,8^{abefg} [11,0-32,6]
SSW. (Wochen)	29,9^{aj} [28,4-31,3]	30,5^{acefg} [28,9-32,1]
Gewicht (g)	1205ⁱ [884-1526]	1209^{cefg} [853-1564]
Kreislauf		
Herzfr. (/min)	163 [154-171]	169 [160-178]
MAD (mmHg)	44,1 [38,1-50,1]	50,3 [40,6-60,1]
RR _{syst} (mmHg)	59,5 [51,7-67,3]	59,0 [51,3-66,8]
RR _{diast}	36,5	38,7

(mmHg)	[31,1-41,8]	[33,6-43,8]
Brady-Anzahl	4	7
Brady _{min} gemittelt (mmHg)	55,3 [43,3-67,4]	60,3 [47,5-73,0]
Stimulation	1	2
Atmung		
SIMV-fr. (/min)	170 [-17,9-357]	121 [-40,7-283]
Atemfr. (/min)	56,0^a [50,0-62,1]	50,0^a [42,8-57,2]
NAVA-Pegel (cmH ₂ O/μV)		
Edi-Trigger (μV)		
PIP (cmH ₂ O)	15,1 [12,2-18,0]	15,4 [12,9-17,8]
PEEP (cmH ₂ O)	4,76^{aj} [4,39-5,14]	5,49^a [5,02-5,97]
MAD (cmH ₂ O)	8,23 [6,58-9,88]	8,32 [6,84-9,79]
FiO ₂ von (%)	21,5 [20,6-22,4]	21,8 [20,6-23,0]
FiO ₂ bis (%)	35,9 [27,4-44,5]	36,4 [26,9-55,0]
SaO ₂ (%)	93,7 [92,7-94,7]	93,7 [92,2-95,3]
SaO ₂ - Abfälle	8^a [4-12]	22^a [13-32]
SaO ₂ min (%)	61,2 [51,4-71,0]	52,6 [43,0-62,1]
Apnoen	0	0
BGA		
pH	7,34 [7,31-7,38]	7,34 [7,29-7,39]
pCO ₂ (mmHg)	45,5 [45,3-51,7]	51,1 [46,6-55,7]
pO ₂ (mmHg)	32,0 [28,5-34,5]	34,1 [28,4-39,8]
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	24,1 [22,2-25,9]	25,1 [22,4-27,7]
Laktat (mmol/l)	1,96 [0,84-3,07]	1,88 [1,13-2,64]
Flüssig- keits- haushalt		
Einfuhr (ml/kg/d)	121 [109-133]	135 [124-145]
Ausfuhr (ml/kg/h)	3,1 [2,4-3,8]	3,2 [2,7-3,8]

6.7 Zusätzliche Graphiken aus den Aktenmittelwerten

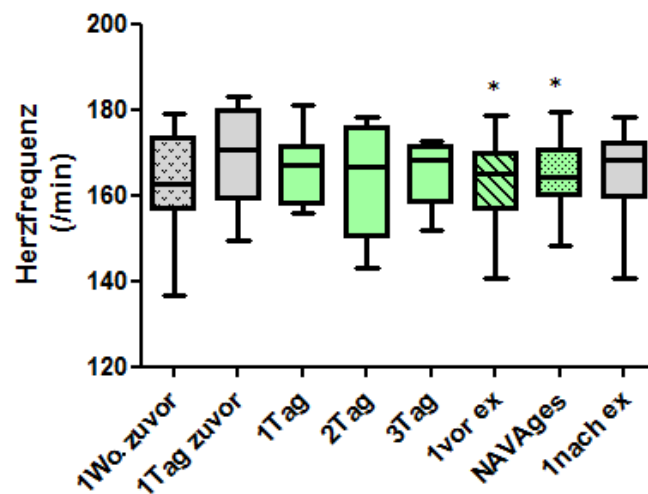


Abbildung 29: Herzfrequenz-Tagesmittelwerte im Verlauf. * markiert signifikante Unterschiede zu dem Tag vor NAVA-Beginn (1Tag zuvor). NAVA_{ges} ist eine Mittelung aus den NAVA-tag-en1-3 und dem letzten NAVA-Tag.

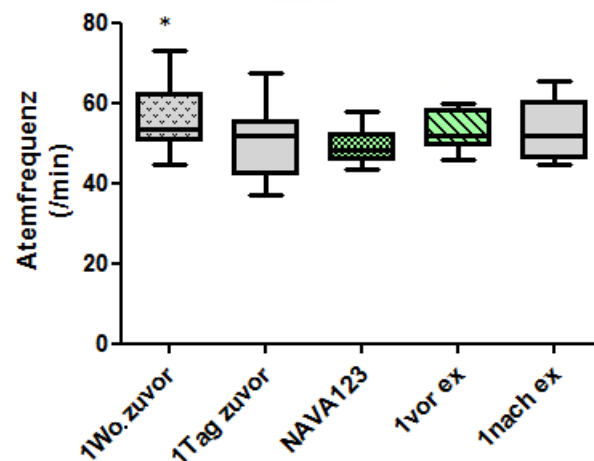


Abbildung 30: Tagesdurchschnittswerte der Atemfrequenz im Verlauf. * signifikanter Unterschied zu „1Tag zuvor“.

7. Literaturverzeichnis

1. www.efcni.org. too little, too late? Why Europe should do more for preterm infants.
2. Thome, U.H., Schonende Beatmung in der Neonatologie. Kinder- und Jugendmedizin-online, 2010. 1: p. 9-14
3. S. Morris, K. Choong, Ventilatory management in extremely low birth weight infants. McGill Journal of Medicine, 2006. 9(2): p. 95-101.
4. M. Weinert, Crashkurs Anästhesie. Vol. 1. 2007, München: Elsevier GmbH.
5. G. Emeriaud et al., Diaphragm Electrical Activity During Expiration in Mechanically Ventilated Infants. Pediatric Research, 2006. 59(5): p. 705-710.
6. A. B. Te Pas, C. Wong, C. Omar F. Kamlin, J. A. Dawson, C. J. Morley, P. G. Davis, Breathing patterns in preterm and term infants immediately after birth. Pediatric Research, 2009. 65(3): p. 352-356.
7. J. Lopes et al. Importance of inspiratory muscle tone in maintenance of FRC in the newborn. J Appl Physiol, 1981. 51(4).
8. J. Beck, M. Reilly, G. Grasselli, H. Qui, A.S. Slutsky, M.S. Dunn, C.A. Sinderby, Characterization of neural breathing pattern in spontaneously breathing preterm infants. Pediatric Research, 2011. 70(6): p. 607-613.
9. C.F. Poets, G.A. Rau, K. Neuber, M. Gappa, J. Seidenberg, Determinants of the lung volume in spontaneously breathing preterm infants. Am J Crit Care Med., 1997. 155(2): p. 649-653.
10. J.M. Abu-Shaweesh, Maturation of respiratory reflex responses in the fetus and neonate. Semin Neonatol., 2004. 9(3): p. 169-180.
11. M. Bonora, M. Boule, H. Gautier, Diaphragmatic and ventilatory responses to alveolar hypoxia and hypercapnia in conscious kittens. J Appl Physiol., 1992. 72(1): p. 203-210.
12. A. Schulze, Zu Grundlagen & Praxis der Beatmung Neugeborener 2000, München.
13. A. C. Muntau, Intensivkurs Pädiatrie. Vol. 5. 2009, München: Elsevier, Urban&Fischer. 574.
14. J. Behrends, J. Bischofsberger, R. Deutzmann, H. Ehmke, S. Frings, S. Grissmer, M. Hoth, A. Kurtz, J. Leibziger, F. Müller, C. Pedain, J. Rettig, C. Wagner, E. Wischmeyer, ed. Duale Reihe Physiologie. 2010, Thieme.
15. Schmidt, Thews, Lang, ed. Physiologie des Menschen. Vol. 28. 2000, Springer Verlag.
16. W. Verbrugghe, P.G. Jorens, Neurally Adjusted Ventilatory Assist: A Ventilation Tool or a Ventilation Toy? Respiratory Care, 2011. 56(3): p. 327-335.
17. K. W. Cross, M.Klaus, W. H. Tooley, K. Weisser, The response of the new-born baby to inflation of the lungs. J. Physiol., 1960. 151: p. 551-565.
18. J. C. Leiter, Harold L. Manning, The Hering-Breuer reflex, feedback control, and mechanical ventilation: The promise of neurally adjusted ventilatory assist. Critical Care Medicine, 2010. 38(9): p. 1915-1916.
19. A. Greenough, M. Premkumar, D. Patel, Ventilatory strategies for the extremely premature infant. Pediatric Anesthesia, 2008. 18(5): p. 371-377.

20. H. Hummler, A. Schulze, New and alternative modes of mechanical ventilation in neonates. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 2009. 14(1): p. 42-48.
21. T.Luecke, P. Hermann, M.Quintel, Hochfrequenzoszillationsventilation (HFOV) bei akuter Lungenschädigung und ARDS. *Anaesthesist*, 2000. 49: p. 972–980.
22. S.M. Donn, S.K. Sinha, Minimising ventilator induced lung injury in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 2005. 91(3): p. F226-F230.
23. J. Beck et al., Prolonged Neural Expiratory Time Induced by Mechanical Ventilation in Infants. *Pediatric Research*, 2004. 55(5): p. 747-754.
24. M. Ålander et al., Comparison of pressure-, flow-, and NAVA-Triggering in pediatric and neonatal ventilatory care. *Pediatric Pulmonology*, 2012. 47(1): p. 76-83.
25. J. Schulte am Esch, H.-W. Bause., E. Kochs, J. Scholz, T. Standl, C. Werner, *Duale Reihe Anästhesie*. Vol. 3. 2006: Georg Thieme Verlag.
26. J. Patzelt, *Augenheilkunde Basics*. Vol. 2. 2009: Elsevier, Urban&Fischer.
27. (DGKJ), G.f.N.u.P.I.u.D.G.f.K.u.J., *Prävention und Therapie der bronchopulmonalen Dysplasie Frühgeborener*, AWMF, Editor. 2009.
28. www.efcn.org. Pulmonary diseases in preterm infants-Risks and recommendations.
29. NAVA – a new generation in respiratory therapy, in *Critical Care News* Nr.12, K.R. Överby, Editor. 2006, MAQUET Critical Care Solna.
30. L. Brander, NAVA – oder wenn der Patient das Beatmungsgerät steuert. *TMJ*, 2008. 6: p. 19-22.
31. C. Sinderby, P. Navalesi., J. Beck, Y.Skrobik, N. Comitois, S. Friberg, S. B. Gottfried, L. Lindström, Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. *Nature Medicine*, 1999. 5(12): p. 1433-1436.
32. C. Sinderby, J. Beck, J. Spahija, J. Weinberg, A. Grassino, Voluntary activation of the human diaphragm in health and disease. *J Appl Physiol*, 1998. 85: p. 2146-2158.
33. C. Sinderby, Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA). *Minerva Anesthesiol*, 2002(68): p. 378-80.
34. *Beatmungsplattform SERVO-i-Beatmungssystem V4.0 NAVA-Benutzerhandbuch*. 2008, Solna, Sweden: Marquet Critical Care AB.
35. Special NAVA Issue, in *Critical Care News* Nr. 13, K.R. Överby, Editor. 2006, MAQUET Critical Care: Solna.
36. M. Schmidt, M. Dres, M. Raux, E. Deslandes-Boutmy, F. Kindler, J. Mayaux, T. Similowski; A. Demoule., Neurally adjusted ventilatory assist increases respiratory variability and complexity in acute respiratory failure. *Anesthesiology*, 2010. 112(3): p. 670-681.
37. J. Barwing et al., Evaluation of the catheter positioning for neurally adjusted ventilatory assist. *Intensive Care Medicine*, 2009. 35(10): p. 1809-1814.
38. J. Barwing et al., Influence of body position, PEEP and intra-abdominal pressure on the catheter positioning for neurally adjusted ventilatory assist. *Intensive Care Medicine*, 2011. 37(12): p. 2041-2045.
39. M. L. Green et al., Electrocardiographic Guidance for the Placement of Gastric Feeding Tubes: A Pediatric Case Series. *Respiratory Care*, 2011. 56(4): p. 467-471.

40. J. Beck et al., Improved Synchrony and Respiratory Unloading by Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA) in Lung-Injured Rabbits. *Pediatric Research*, 2007. 61(3): p. 289-294.
41. M. J. Heulitt et al., Neurally triggered breaths have reduced response time, work of breathing, and asynchrony compared with pneumatically triggered breaths in a recovering animal model of lung injury. *Pediatric Critical Care Medicine*, 2011: p. 1.
42. C. Breatnach et al., A prospective crossover comparison of neurally adjusted ventilatory assist and pressure-support ventilation in a pediatric and neonatal intensive care unit population*. *Pediatric Critical Care Medicine*, 2010. 11(1): p. 7-11.
43. J. Beck et al., Patient-Ventilator Interaction During Neurally Adjusted Ventilatory Assist in Low Birth Weight Infants. *Pediatric Research*, 2009. 65(6): p. 663-668.
44. C. Passath et al., Physiologic Response to Changing Positive End-Expiratory Pressure During Neurally Adjusted Ventilatory Assist in Sedated, Critically Ill Adults. *Chest*, 2010. 138(3): p. 578-587.
45. J. Lee et al., Randomized Crossover Study of Neurally Adjusted Ventilatory Assist in Preterm Infants. *The Journal of Pediatrics*, 2012.
46. P. Biban et al., Neurally adjusted ventilatory assist: a new approach to mechanically ventilated infants. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2010. 23(S3): p. 38-40.
47. J. A. Bengtsson, K. E. Edberg, Neurally adjusted ventilatory assist in children: An observational study. *Pediatric Critical Care Medicine*, 2010. 11(2): p. 253-257.
48. J. Barwing et al., Neurally adjusted ventilatory assist vs. pressure support ventilation in critically ill patients: an observational study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2011. 55(10): p. 1261-1271.
49. L. Brander et al., Titration and Implementation of Neurally Adjusted Ventilatory Assist in Critically Ill Patients. *Chest*, 2008. 135(3): p. 695-703.
50. J.-M. Liet et al., Respiratory support by neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) in severe RSV-related bronchiolitis: a case series report. *BMC Pediatrics*, 2011. 11(1): p. 92.
51. H. Stein, D. Howard, Neurally Adjusted Ventilatory Assist in Neonates Weighing <1500 Grams: A Retrospective Analysis. *The Journal of Pediatrics*, 2011.
52. M. B. Hudson et al., Both high level pressure support ventilation and controlled mechanical ventilation induce diaphragm dysfunction and atrophy. *Critical Care Medicine*, 2012. 40(4): p. 1254-1260.
53. D. Testelmans, M. Decramer, Diaphragm activity during mechanical ventilation: A narrow therapeutic margin. *Critical Care Medicine*, 2012. 40(4): p. 1375-1376.
54. P. de la Oliva, C. Schüffelmann, A. Gómez-Zamora, J. Villar, R. M Kacmarek, Asynchrony, neural drive, ventilatory variability and COMFORT: NAVA versus pressure support in pediatric patients. A non-randomized cross-over trial. *Intensive Care Med*, 2012. 38(5): p. 835-846.
55. S. Delisle et al., Sleep quality in mechanically ventilated patients: comparison between NAVA and PSV modes. *Annals of Intensive Care*, 2011. 1(1): p. 42.
56. H. Rozé, A. Ouattara, Use of neural trigger during neurally adjusted ventilatory assist in a patient with a large broncho-pleural fistula and air leakage. *Intensive Care Medicine*, 2012. 38(5): p. 922-923.

57. G. Cammarota et al., Noninvasive ventilation through a helmet in postextubation hypoxemic patients: physiologic comparison between neurally adjusted ventilatory assist and pressure support ventilation. *Intensive Care Medicine*, 2011. 37(12): p. 1943-1950.
58. M. Schmidt et al., Neurally adjusted ventilatory assist improves patient–ventilator interaction during postextubation prophylactic noninvasive ventilation*. *Critical Care Medicine*, 2012. 40(6): p. 1738-1744.
59. KC Clement, TL Thurman, SJ Holt, MJ Heulitt, Neurally triggered breaths reduce trigger delay and improve ventilator response times in ventilated infants with bronchiolitis. *Intensive Care Med.*, 2011. 37(11): p. 1826-1832.
60. V. Vitale et al., Neurally adjusted ventilatory assist and lung transplant in a child: A case report. *Pediatric Critical Care Medicine*, 2010. 11(5): p. e48-e51.
61. I. Moll, ed. *Dermatologie Duale Reihe*. Georg Thieme Verlag KG. Vol. 6. 2005.
62. Y.B. Chiou, U. Blume-Peytavi, Stratum Corneum Maturation. *Skin Pharmacology and Physiology*, 2004. 17(2): p. 57-66.
63. Lüllmann-Rauch, ed. *Histologie*. Thieme Verlag. Vol. 2. 2006. 519-528.
64. D. De Backer et al., Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Med*, 2010. 36(11): p. 1813-25.
65. C.G. Ellis, J. Jagger, M. Sharpe, The microcirculation as a functional system. *Critical Care*, 2005. 9(Suppl 4): p. S3.
66. D. De Backer et al., Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. *Annals of Intensive Care*, 2011. 1(1): p. 27.
67. M.E. De Paeppe et al., Endoglin (CD105) up-regulation in pulmonary microvasculature of ventilated preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008. 178(2): p. 180-7.
68. R. D'Souza et al., Low Birth Weight Infants Do Not Have Capillary Rarefaction at Birth: Implications for Early Life Influence on Microcirculation. *Hypertension*, 2011. 58(5): p. 847-851.
69. H.A.J. Struijker-Boudier, B.F.J. Heijnen, Early Life Microcirculation and the Development of Hypertension. *Hypertension*, 2011. 58(5): p. 768-769.
70. D. De Backer, Microvascular Blood Flow Is Altered in Patients with Sepsis. *AMERICAN Journal of respiratory and critical care medicine*, 2002. 166(1): p. 98-104.
71. Carole L. Johnson, K.A. Holbrook, Development of human embryonic and fetal dermal vasculature. *J Invest Dermatol*, 1989. 93(2): p. 10-17.
72. P. Perera, A.K. Kurban, T.J. Ryan., The development of the cutaneous microvascular system in the newborn. *Br. J. Derm.*, 1970. 82(5): p. 86-91.
73. F. Christ, A. Bauer, D. Brugger, Different optical methods for clinical monitoring of the microcirculation. *Eur Surg Res*, 2002. 34(1-2): p. 145-51.
74. A. Dyson et al., The impact of inspired oxygen concentration on tissue oxygenation during progressive haemorrhage. *Intensive Care Med*, 2009. 35(10): p. 1783-91.
75. O. Genzel-Boroviczeny et al., Orthogonal polarization spectral imaging (OPS): a novel method to measure the microcirculation in term and preterm infants transcutaneously. *Pediatr Res*, 2002. 51(3): p. 386-91.

76. P. T. Goedhart et al., Sidestream Dark Field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation. *Opt Express*, 2007. 15(23): p. 15101-14.
77. B. Vollmar, M.D. Menger, The Hepatic Microcirculation: Mechanistic Contributions and Therapeutic Targets in Liver Injury and Repair. *Physiol Rev*, 2009. 89: p. 1284.
78. K. R. Mathura et al., Comparison of OPS imaging and conventional capillary microscopy to study the human microcirculation. *J Appl Physiol*, 2001. 91(1): p. 74-8.
79. W. Groner et al., Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. *Nat Med*, 1999. 5(10): p. 1209-12.
80. S. Langer, A. G. Harris, P. Biberthaler, E. von Dobschuetz, K. Messmer, Orthogonal polarization spectral imaging as a tool for the assessment of hepatic microcirculation. A validation study. *Transplantation*, 2001. 71(9): p. 1249–1256.
81. A. G. Harris, I. Sinitsina, K. Messmer, The Cytoscan Model E-II, a new reflectance microscope for intravital microscopy: comparison with the standard fluorescence method. *J Vasc Res*, 2000. 37(6): p. 469–476.
82. O. Genzel-Boroviczeny et al., Impaired microvascular perfusion improves with increased incubator temperature in preterm infants. *Pediatr Res*, 2007. 61(2): p. 239-42.
83. K. Weidlich, J. Kroth, C. Nussbaum, S. Hiedl, A. Bauer, F. Christ, O. Genzel-Boroviczeny, Changes in Microcirculation as Early Markers for Infection in A Novel Method to Measure the Microcirculation in Term and Preterm Infants Transcutaneously. *Pediatric Research*, 2009. 66(4): p. 461-465.
84. M. J. Stark, V. L. Clifton, I. M. R. Wright, Microvascular flow, clinical illness severity and cardiovascular function in the preterm infant. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 2007. 93(4): p. F271-F274.
85. S. Hiedl et al., Microcirculation in preterm infants: profound effects of patent ductus arteriosus. *J Pediatr*, 2010. 156(2): p. 191-6.
86. www.microvisionmedical.com
87. A. G. Harris, I. Sinitsina, and K. Messmer, Validation of OPS imaging for microvascular measurements during isovolumic hemodilution and low hematocrits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002. 282(4): p. H1502-9.
88. J. Kroth et al., Functional vessel density in the first month of life in preterm neonates. *Pediatr Res*, 2008. 64(5): p. 567-71.
89. D. De Backer et al., How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Critical Care*, 2007. 11(5): p. R101.
90. Team, M.A. <http://www.microscananalysis.blogspot.de> 2012
91. M. E. De Paepe, Q. Mao, J. Powell, S. E. Rubin, P. DeKoninck, N. Appel, M. Dixon, F. Gundogan., Growth of Pulmonary Microvasculature in Ventilated Preterm Infants. *American Journal of Respiratory and critical care medicine*, 2005. 173(2): p. 204-211.
92. C. de Felice et al., Oral Mucosal Microvascular Abnormalities: An Early Marker of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatric Research*, 2004. 56(6): p. 927-931.
93. M.R. Pinsky, Cardiovascular Issues in Respiratory Care. *Chest*, 2005. 128(5_suppl_2): p. 592S-597S.

94. A. Lauten, M. Ferrari, R. Pfeifer, B. Goebel, W. Rademacher, F. Krizanic, C. Roediger, H. R. Figulla, C. Jung, Effect of mechanical ventilation on microvascular perfusion in critical care patients. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 2010. 45(1): p. 1-7.
95. P. Aikawa et al., Effects of different peep levels on mesenteric leukocyte-endothelial interactions in rats during mechanical ventilation. *Clinics*, 2009. 64(5): p. 443-450.
96. T. Luecke, P. Pelosi, M. Quintel, Hämodynamische Effekte der mechanischen Beatmung. *Der Anaesthesist*, 2007. 56(12): p. 1242-1251.
97. O. Genzel-Boroviczeny, F. Christ, V. Glas, Blood transfusion increases functional capillary density in the skin of anemic preterm infants. *Pediatr Res*, 2004. 56(5): p. 751-5.
98. M.J. Stark, V.L. Clifton, I.M. Wright, Sex-specific differences in peripheral microvascular blood flow in preterm infants. *Pediatr Res*, 2008. 63(4): p. 415-9

8. Danksagung

Besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. O. Genzel-Boroviczény für die Vergabe des interessanten Themas und die gute und motivierende Betreuung.

Für ihre geduldige und unterstützende Betreuung, sei es bei der praktischen Einführung in die Messmethode oder in den Zwischentreffen bei Fragen und Problemen, möchte ich mich bei meiner Betreuerin Frau Dr. Puchwein-Schwepcke aufs Herzlichste bedanken.

Ein großer Dank gilt auch dem Ärzte- und Pflegeteam der Frühgeborenenintensivstation der Frauenklinik in der Maistraße, die mich bei der Patientengewinnung unterstützten und mir die Zeit und Ruhe für meine Messungen gegeben haben.

Ohne das Einverständnis der Eltern der Frühgeborenen, wäre meine Studie nicht möglich gewesen. Ich danke ihnen hiermit für ihre Offenheit gegenüber der Messmethode trotz ihrer oft nicht einfachen persönlichen Situation.

Für die nette gemeinsame Zeit, die Unterstützung bei Messungen und die gegenseitige Hilfe bei der Bewältigung gemeinsamer Hürden möchte ich mich bei meinen beiden Mitdoktorandinnen Dana und Veronika sehr bedanken.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinen Eltern, meiner Schwester und meinem Freund, die mir während der Entstehung dieser Doktorarbeit immer zur Seite standen und mich unterstützen, sei es durch den anderen Blickwinkel auf Dinge, durch nächtliche Fahrdienste an Feiertagen oder das große Verständnis, dass abgemachte Termine von mir wegen unvorhergesehenen Messungen kurzfristig nicht eingehalten werden konnten.

Eidesstattliche Versicherung

Schuberth, Katharina Marie

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

Beatmung und Mikrozirkulation bei Frühgeborenen mit dem Schwerpunkt auf Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA)

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorand/in